

THÈSE DE
PARIS.
1890
N^o. 3.

N^o D'ORDRE
703

Série A, n^o 143

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

MAURICE ARTHUS

Licencié ès sciences physiques Licencié ès sciences naturelles,
Préparateur de physiologie à la faculté des Sciences de Paris.

PREMIÈRE THÈSE

RECHERCHES SUR LA COAGULATION DU SANG

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 4 novembre 1890 devant la commission d'examen

MM. BONNIER, président,
DASTRE, } examinateurs.
VELAIN, }

PARIS

IMPRIMERIE DES ÉCOLES
H. JOUVE

15, Rue Racine, 15

1890

N° D'ORDRE
703
Série A, n° 143

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

MAURICE ARTHUS

Licencié ès sciences physiques Licencié ès sciences naturelles,
Préparateur de physiologie à la faculté des Sciences de Paris.

PREMIÈRE THÈSE

ACAD. RECHERCHES SUR LA COAGULATION DU SANG
GD. BAT.

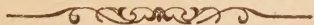
BIBL.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues le 1^{er} novembre 1890 devant la commission d'examen

MM. BONNIER, président,
DASTRE, }
VELAIN, } examinateurs.



PARIS

IMPRIMERIE DES ÉCOLES

H. JOUVE

15, Rue Racine, 15

1890

ACADÉMIE DE PARIS

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

Doyen

MM.

Darboux, Professeur.

Géométrie supérieure.

Professeurs honoraires

Pasteur,
Duchartre,

Professeurs

De Lacaze-Duthiers.
Hermite.
Troost.
Friedel.
O. Bonnet.
Tisserand.
Lippmann.
Hautefeuille.
Bouty.
Appell.
Duclaux.
Boussinesq.
Picard.
Poincaré.
Yves Delage.

Zoologie, Anatomie, Physiologie comp.
Algèbre supérieure.
Chimie.
Chimie organique.
Astronomie.
id.
Physique.
Minéralogie.
Physique.
Mécanique rationnelle.
Chimie biologique.
Mécanique physique et expérimentale.
Calcul différentiel et Calcul intégral.
Calc. des probabilités. Physique mathém.
Zoologie, Anatomie, Physiologie com-
parée
Botanique.
Physiologie.
Chimie.

Bonnier.
Dastre.
Ditte.

Professeurs adjoints

Wolf.
Chatin.
Joly.

Physique céleste.
Zoologie, Anatomie, Physiologie comp.
Chimie.

Secrétaire

Philippon.

A MON MAITRE

M. le Professeur DASTRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Dans une série de recherches publiées dans les *Archives de physiologie* (avril 1890, juillet 1890), nous avons étudié M. Pagès et moi, l'action du labferment sur le lait. Nous avons démontré que la caséine du lait se dédoublait sous l'influence du labferment en deux substances albuminoïdes dont l'une pouvait former avec les sels alcalino terreux des composés insolubles, les caséums. Nous avons fait cette démonstration en prouvant que le lait additionné d'une petite quantité d'oxalate ou de fluorure alcalin pouvait être transformé (devenir précipitable par la chaleur) mais non coagulé ; et qu'une fois cette transformation du lait oxalaté ou fluoré accomplie, il suffisait d'ajouter un petit excès d'un sel alcalino-terreux pour donner immédiatement naissance à du caséum insoluble dans le lait.

Le caillot sanguin présente mainte analogie avec le caséum du lait ; la coagulation du sang avec la caséification du lait.

Dans les deux cas, il y a une fermentation mettant un certain temps pour s'accomplir ; — dans les deux cas il se forme un caillot total qui peu à peu se rétracte en expulsant un sérum clair ; — dans les deux cas la chaleur du corps active le phénomène, et une température basse le retarde ou l'empêche de se produire ; dans les deux cas

enfin le produit caractéristique de la transformation, caséum et fibrine renferme toujours du calcium.

Nous avons ainsi été conduits, M. Pagès et moi, à rechercher si les sels de calcium étaient nécessaires à la formation de la fibrine comme ils sont nécessaires à la formation du caséum. Nous avons oxalaté le sang au sortir des vaisseaux et nous avons obtenu un sang décalcifié qui n'a jamais coagulé, quelle qu'ait été la température (de 0° à 45°), — quelle qu'ait été la durée de l'observation (sang conservé 5 jours à 15°, sang conservé 20 jours à + 4°).

En ajoutant à ce sang décalcifié un petit excès d'un sel de calcium, nous avons obtenu une coagulation aussi rapide, aussi complète qu'avec le sang lui-même.

Nous avons dû en conclure que la coagulation du sang était un phénomène du même ordre que la caséification du lait. Nous avons établi les homologues qui existent entre le fibrinogène et la caséine ; entre le fibrinferment et le labferment ; entre la fibrine et le caséum.

Il convenait de développer ces faits fondamentaux, d'en tirer des conséquences, de montrer comment les observations des expérimentateurs qui nous ont précédés peuvent être expliquées, et notamment comment on peut concilier grâce à cette notion de la nécessité de sels de calcium, les théories d'Al. Schmidt et de Olof Hammarsten.

C'est le but que je me suis proposé dans le présent travail. Tous les faits nouveaux relatifs à la coagulation du sang ayant quelque importance y seront rapportés ; les

théories chimiques de la coagulation y seront discutées et complétées.

Les chimistes qui ont étudié la coagulation du sang ont surtout et presque uniquement étudié la coagulation de la substance fibrinogène ou bien ont tourné la difficulté en s'adressant aux transsudats séreux qu'ils considèrent comme identiques au plasma sanguin.

J'ai opéré sur le sang lui-même ou sur le plasma sanguin de façon à étudier la coagulation du composé physiologique sang, et non celle du composé chimique fibrinogène.

De même, M. Pagès et moi, avons-nous étudié la caséification du composé physiologique lait et non pas celle du composé chimique caséine.

HISTORIQUE

La coagulation du sang a été étudiée à deux points de vue différents : dans une première période on s'est proposé de rechercher quelle était la cause de la coagulation ; dans une seconde période plus récente on s'est proposé de connaître les phénomènes chimiques de la coagulation.

Aristote, Hippocrate, Galien, pensaient que le sang se coagulait parce qu'il se refroidissait ; — Vieussens, Boerhaave, parce qu'il était en repos ; — Hewson, parce qu'il était en contact avec l'air. On sait aujourd'hui qu'aucune de ces explications n'est suffisante pour expliquer la coagulation. On ne doit pas davantage en chercher la cause dans un dégagement de quelque principe volatil du sang.

On est amené ainsi à voir dans la paroi vasculaire la cause de la non coagulabilité du sang. Ce rôle de la paroi vasculaire est signalé déjà par Bérard. (Cours de physiologie 1851).

« Parmi les conditions qui maintiennent la liquidité du sang, la plus évidente est que le sang soit au contact et se meuve au contact des voies spéciales qui lui sont réservées. Ainsi la paroi vivante du vaisseau exercerait une influence sur la constitution moléculaire des principes immé-

diats du sang et la soustraction de ce contrat laisserait s'établir dans le sang le travail de coagulation... »

Brücke (*Ueber die Ursache der Gerinnung des Blutes. Arch. f. path. Anat.* 1857) établit expérimentalement ce rôle de la paroi vasculaire. Il conserve du sang à 0°; il remplit avec ce sang non coagulé le cœur ou un vaisseau d'un animal récemment sacrifié. Le sang y conserve à la température ordinaire, sa liquidité pendant plusieurs heures s'il appartient à un animal à sang chaud; — pendant plusieurs jours s'il appartient à un animal à sang froid. Mais si on retire une goutte de ce sang en expérience, on le voit coaguler aussitôt. — Un corps étranger introduit dans le cœur ou dans un vaisseau détermine la coagulation du sang qui y est contenu.

Nous admettons donc que le sang ne coagule pas dans les vaisseaux parce qu'il est en contact avec leur paroi; qu'il coagule en dehors des vaisseaux parce qu'il n'est plus en contact avec cette paroi. C'est d'ailleurs moins une explication qu'une simple constatation. La véritable cause de la coagulation nous échappe encore.

Mais s'il est toujours difficile de connaître la cause d'un phénomène, il est souvent plus facile de connaître le phénomène lui-même. Quelle que soit la véritable cause de la coagulation du sang, on peut rechercher ce qu'est cette coagulation. La fibrine préexiste-t-elle dans le sang circulant? Si elle y préexiste, sous quel état y est-elle contenue? Ou bien se forme-t-elle après la sortie du sang des vaisseaux aux dépens d'un des éléments du

sang ? Quel est dans cette hypothèse le générateur ou les générateurs de la fibrine ? Quelles transformations chimiques subissent ces générateurs ? Telles sont les questions qui ont été abordées par les expérimentateurs depuis une trentaine d'années, et à la solution desquelles ont si puissamment contribué les mémorables travaux de *Denis (de Commercy)*, d'*Alex. Schmidt (de Dorpat)* et de *Hammarsten*.

Au moment où Denis a publié ses recherches sur la *Plasmine* on n'avait que des notions vagues sur la fibrine et sur ses relations.

Dans un travail paru en 1830 (*Recherches expérimentales sur le sang humain*) Denis dit :

« Le sang reçu dans un vase se prend peu à peu en masse ; puis il se divise en sérum et en caillot. Scumadore pense qu'alors il y a production de calorique... En recevant le sang dans un vase plongé dans un bain d'eau à la chaleur du corps, le mercure du thermomètre a conservé son niveau. D'où je conclus jusqu'à preuve du contraire que la coagulation du sang n'est accompagnée d'aucun dégagement de calorique. Si ce phénomène se fut produit, j'aurais été en droit de croire que le sang s'altère par la combinaison de quelques-unes de ses parties en se coagulant... J'admets que la coagulation du sang et l'état qui la suit ne produisent aucune altération profonde dans ce liquide ; que ses éléments ne souffrent alors nulle décomposition... La fibrine se trouve dans le chyle et dans la lymphe ; elle y est en solution de même que dans le sang. Elle ne tarde pas à se condenser dans ces humeurs, si leur mouvement est arrêté, ou si elles sont extraites du corps... »

Dans son *Essai sur l'application de la chimie à l'étude physiologique du sang de l'homme* (Paris 1838) Denis dit encore :

« J'ai admis le premier en 1828 que la fibrine est liquide dans le sang qui circule, et qu'elle ne se solidifie qu'au moment de la coagulation ;

conséquemment, que ce dernier phénomène est le simple résultat de la solidité qu'elle prend alors. Berzélius pense aussi qu'elle se trouve en solution dans le sérum (Berzélius, *Traité de chimie*). Cependant il est des chimistes qui continuent à admettre que la solidité de la fibrine du caillot préexiste à la coagulation, et qui considèrent cette substance, comme faisant partie des globules. »

Supposant que dans la séparation du caillot et du sérum l'enveloppe du globule se rompt pour laisser échapper son fluide intérieur et la fibrine qu'il contiendrait, sir Everard Home admettait que cette fibrine d'origine globulaire s'agglomérât pour donner naissance à la masse fibrineuse du caillot avec les débris des globules. De Blainville qui rapporte cette théorie du physiologiste anglais (*Cours de physiologie normale et comparée* 1833) considère d'ailleurs cette explication plutôt comme une hypothèse ingénieuse que comme l'expression de ce qui se passe réellement dans la formation du caillot.

Dans le *Traité de Chimie physiologique et médicale*, paru en 1846; de *Dumas*, on note le passage suivant :

« On peut regarder le sang comme un liquide tenant en dissolution de l'albuminate de soude dans lequel flottent les globules colorés et qui tient une quantité de fibrine spontanément coagulable en suspension ou dans un état si voisin de la dissolution que celle-ci paraît y être véritablement dissoute ; elle s'y trouve à un état coulant particulier, analogue à celui que présente l'amidon avec l'eau dans les dissolutions aqueuses d'amidon. Quand le sang est abandonné à lui-même, la fibrine qui constitue un réseau si tenu qu'elle peut passer en masse à travers les filtres, se coagule. La coagulation est un phénomène purement physique... »

Bérard (*Cours de physiologie* 1851) considère la fibrine comme dissoute dans le sang vivant. « Le travail de coa-

gulation, dit-il, pourrait être comparé aux modifications isomériques que les chimistes signalent dans un grand nombre de composés ».

Robin et Verdeil (Chimie anatomique et physiologique 1853) résumant ainsi la question :

« L'état normal de la fibrine du sang est l'état liquide. Elle est alors invisible soit à l'œil nu, soit au microscope, soit sur l'animal vivant, soit dans le sang retiré des vaisseaux et examiné au microscope avant sa coagulation. — La spontanéité de la coagulation de la fibrine est le caractère principal, le caractère spécifique le plus essentiel de ce corps. — Toute substance organique qui présente ce phénomène spontanément, lorsque l'humeur qui la renferme n'a été additionnée d'aucun agent ou conserve encore la réaction chimique qu'elle avait dans l'économie est dite fibrine. — Le caractère de coagulation appartient en propre à la fibrine telle qu'elle est dans nos humeurs, comme la couleur jaune aux principes gras, etc. Il est aussi vain de rechercher le pourquoi de ce fait que de chercher pourquoi la fibrine existe, pourquoi le sulfate de cuivre est bleu, etc. ».

La découverte de la Plasmine du sang par Denis (de Commercy) vint renverser toutes ces explications plus ou moins ingénieuses en montrant que la fibrine n'existe pas dans le sang circulant.

Denis fait remarquer (*Nouvelles études sur les S. albuminoïdes...* 1856) que la fibrine pure ne saurait exister dans le sang circulant, car elle y est insoluble. Il admet l'existence d'un corps qui y serait dissous grâce aux sels, et qui se transformerait en fibrine au contact de l'air. Admettant que le rapport de la quantité de fibrine concrète à la quantité de fibrine dissoute dans le sang après dépôt de la fibrine concrète est $1/4$, il suppose que cette substance sérofibrineuse nécessite pour se dissoudre $1/5$ de sels en moins que la fibrine. Lorsque ce corps est trans-

formé, il s'en dépose $\frac{1}{5}$ sous forme de fibrine insoluble, tandis que les $\frac{4}{5}$ peuvent rester dissous dans le sérum grâce aux sels qui tenaient en solution la sérofibrine.

En 1858, Denis présente à l'Académie son *mémoire sur le sang considéré quand il est fluide, pendant qu'il se coagule, et lorsqu'il est coagulé* (C. R. Acad. des sciences, 1858).

« Après avoir séparé, dit-il, le plasma des globules à l'aide d'une solution de sulfate de soude, je me suis livré sur lui à des recherches qui m'ont conduit à la découverte de la substance albuminoïde, origine de la fibrine, substance que je précipite du plasma en le saturant avec du chlorure de sodium. Dissoute dans l'eau, elle donne après 10 minutes au plus un coagulum incolore et transparent de fibrine, mais une partie de cette fibrine reste en dissolution. La transformation de la plasmine en fibrine concrète et en fibrine dissoute s'opère avec de semblables résultats dans le sang.... »

Denis appelle cette substance *plasmine*, parce que dit-il « cette substance, qui a la propriété de déterminer la coagulation du sang en s'y solidifiant sans l'intervention d'aucune cause appréciable, joue probablement dans le corps vivant le rôle le plus important qu'ait à remplir le plasma où elle existe en solution ». (*Sur la plasmine* C. R. Acad. des sc. 1861).

Il prépare cette plasmine en général en partant du sang humain. « On le reçoit dès qu'il s'écoule de la veine dans un bocal contenant $\frac{1}{7}$ de son volume d'une solution saturée de sulfate de soude ; on effectue le mélange des deux liquides avec une spatule ; aucune coagulation ne

s'opère. Quelques heures plus tard tous les globules occupent le fond du vase, et le plasma retenant la solution saline se trouve en entier au-dessus d'eux. Il suffit de saturer ce liquide avec du chlorure de sodium en poudre pour en précipiter la plasmine : elle ne tarde pas à apparaître en flocons faiblement translucides qui restent en suspension ».

Pour le sang de veau où il est difficile d'obtenir une séparation des globules et du plasma, Denis augmente considérablement la dose de la solution anticoagulante, de manière que les globules fortement tuméfiés peuvent être retenus par un filtre. Ce plasma filtré peut être traité comme le plasma de l'homme.

Il montre que cette plasmine est soluble dans l'eau, peut-être grâce au chlorure de sodium qu'elle renferme ; qu'elle peut être desséchée à 40° sans altération, mais que portée à 100° ou traitée par les acides ou les alcalis dilués elle cesse d'être soluble dans l'eau. Il en conclut que c'est une substance albuminoïde.

Dissoute dans 15 à 20 parties d'eau froide, elle se prend en masse solide, gélatineuse, transparente qu'on peut par pression réduire en une matière filamenteuse qui consiste en fibrine ; — et cela qu'on ait opéré avec de l'eau aérée et à l'air libre, ou avec de l'eau privée d'air et en vase clos.

C'est à la solidification de cette substance dans le sang, à sa transformation en fibrine, comme lorsqu'elle a été préparée et dissoute dans l'eau que le sang doit sa coagulation.

Les recherches de Denis peuvent se résumer ainsi :

Il existe dans le sang circulant une substance albuminoïde dissoute, la plasmine ; — on peut la préparer en précipitant le plasma sulfaté par le sel marin ; — dissoute dans l'eau elle s'y coagule, en donnant naissance à de la fibrine concrète, tandis qu'une notable proportion de la substance passe à l'état de fibrine dissoute. Ces sont des phénomènes identiques qui se passent dans le sang coagulant.

Les premières recherches d'*Al. Schmidt (de Dorpat)* ont porté sur l'action coagulante qu'exerce le sang sur les transsudats séreux non spontanément coagulables. Déjà longtemps auparavant, *Buchanan (de Glasgow)* avait expérimenté sur le liquide d'hydrocèle. Dès 1836 (*London medical gazette*) il montre que le liquide obtenu en exprimant dans un linge le caillot sanguin peut produire dans le liquide d'hydrocèle un coagulum parfaitement homogène. En 1845 (*On the coagulation of blood and others fibriniferous liquids. London medical gazette*) il montre qu'on peut faire coaguler le liquide d'hydrocèle par addition de quelques fragments de caillot lavé.

L'opinion communément répandue parmi les physiologistes et chimistes, dit-il, c'est que la fibrine a une tendance à coaguler spontanément. Or les expériences qu'il a entreprises montrent que la fibrine n'a aucune tendance à coaguler, de sorte que le sang par exemple n'est coagulable que parce qu'il contient avec la fibrine d'autres substances capables de produire la coagulation de la fibrine. Buchanan conclut de ses recherches que la coagulation du

sang serait due à la transformation d'un élément soluble contenu dans le plasma en fibrine sous l'influence probablement des globules blancs.

Lorsque Al. Schmidt commença la série de ses remarquables recherches il n'avait connaissance ni des travaux de Buchanan, ni de ceux de Denis. Dans un premier mémoire (*Ueber den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Arch. f. Anat. und Physiol.* 1861). Schmidt montre que la coagulation du chyle est extrêmement accélérée si on lui ajoute du sang défibriné ou du sérum sanguin ; que l'addition de sang défibriné ou de sérum détermine la coagulation des transsudats non spontanément coagulables. Cet agent coagulant n'est pas un gaz, ni un corps tenu en suspension dans le liquide ; cependant il faut considérer les globules comme origine de la coagulation ; une goutte de sang défibriné agit en effet plus énergiquement qu'une goutte de sérum ; — une goutte de sang agit plus énergiquement qu'une goutte de plasma. — L'agent coagulant pourrait bien être l'hémato-cristalline, car on produit rapidement la coagulation des transsudats en y ajoutant des cristaux de sang.

Dans un second mémoire (*Weiteres über den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Arch. f. Anat. und Physiol.* 1862). Schmidt montre que ce n'est pas la matière colorante du sang qui est l'agent fibrinoplastique ; — on peut en effet précipiter des solutions d'hémato-cristalline par le gaz carbonique une globuline qui possède le pouvoir fibrinoplastique, tandis que la solution colorée débarrassée de globuline ne le possède en aucune façon.

Schmidt montre la nécessité des deux substances fibrinogène et fibrino-plastique pour la formation de la fibrine.

Tous les physiologistes avaient pensé que Schmidt considérait la fibrine comme résultant de la combinaison de ces deux substances ; mais dans une note publiée en 1876 (*Bemerkungen zu Olof Hammarsten's Abhandlung. Pfluger's Archiv. XIII*). Schmidt proteste contre cette interprétation et prétend n'avoir jamais soutenu pareille chose.

Quant à l'hémoglobine qu'il avait considérée comme substance fibrino-plastique dans son premier mémoire, elle n'a qu'une action accélératrice sur la coagulation (*Ueber die Beziehung des Blutfarbstoffes zur Fibringerinnung. Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1871*).

Brücke (*Ueber das Verhalten einiger Eiweisskörper gegen Borsäure, 1867*) prétendit que la substance fibrinoplastique de Schmidt n'était que de la sérumalbumine ; qu'elle n'avait aucune propriété fibrinoplastique par elle-même, mais qu'elle devait cette propriété à des impuretés non déterminées. Brücke fait en effet remarquer que la substance fibrinoplastique précipitée par le gaz carbonique a une action infiniment plus faible que le sang défibriné.

Schmidt (*Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnungen. Pfluger's Archiv. 1872*), sépare nettement la substance fibrinoplastique de la sérumalbumine. Brücke a raison d'attribuer la propriété fibrinoplastique à des impuretés de la globuline ; mais il a tort de croire que cette globuline ne joue aucun rôle dans la coagulation. Quant à ces impuretés, elles correspondent à un ferment ; —

qu'on peut isoler. Ce fibrinferment se comporte comme un ferment : il ne modifie pas la quantité de fibrine produite, mais seulement la durée de la coagulation. Son action, maxima vers 40°, est suspendue à 0°. Ce ferment ne préexiste pas dans le sang ; il n'y prend naissance que lorsque le sang est sorti des vaisseaux.

Dans une série de travaux Schmidt établit l'origine du fibrinferment et de la substance fibrinoplastique (*Ueber die Beziehungen des Faserstoffes zu den Blutkörperchen. Pflüger's Archiv.* 1875-1876). Ces deux substances ne préexistent pas dans le plasma qui ne renferme que de la sérumalbumine et de la substance fibrinogène ; elles proviennent de la destruction des globules blancs.

On peut résumer ainsi les travaux de Schmidt :

Le plasma sanguin renferme de la substance fibrinogène ; les globules blancs en se détruisant hors de l'organisme mettent en liberté de la substance fibrinoplastique et du fibrinferment. Les substances fibrinogène et fibrinoplastique sont les matériaux aux dépens desquels se forme la fibrine sous l'influence du fibrinferment.

Hammarsten s'est efforcé de démontrer que la substance fibrinoplastique n'était pas nécessaire à la formation de la fibrine.

Il montre d'abord (*Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung* 1875) qu'on peut augmenter la rapidité de la coagulation du liquide d'hydrocèle additionné de fibrinferment, et augmenter la quantité de fibrine produite soit par la paraglobuline, soit par le chlorure de calcium, soit par la caséine préparée ; ces substances agissent d'après

Hammarsten en neutralisant les alcalis, qui dissolvent la fibrine.

Il prépare du fibrinogène, et du fibrinferment absolument débarrassés de paraglobuline, et détermine la formation de fibrine par le mélange des deux solutions. Il purifie la paraglobuline par précipitations successives (*Ueber das paraglobulin* 1879) et montre qu'elle perd sa propriété fibrinoplastique.

Hammarsten se trouve ainsi ramené à l'idée de Brücke : l'action fibrino-plastique de la paraglobuline ne lui appartiendrait pas en propre, mais appartiendrait aux impuretés ; ces impuretés seraient du fibrinferment.

Plus récemment (*Ueber den Faserstoff und seine Entstehung aus dem Fibrinogen*). Hammarsten établit les relations qui existent entre la fibrine et le fibrinogène. La quantité de fibrine produite est toujours inférieure à la quantité de fibrinogène employée ; mais il y a de grandes variations dans le rapport des deux substances. On trouve dans la solution après coagulation une globuline qui n'est pas du fibrogène, qui n'est pas de la paraglobuline, qui n'est pas de la fibrine dissoute. Cette globuline n'existe pas dans le plasma sanguin ; elle se retrouve dans le sérum. Le fibrinogène serait ainsi dédoublé en deux substances, de la fibrine solide, et une globuline dissoute.

Je me suis borné dans cet exposé historique à citer presque exclusivement les travaux des 3 physiologistes qui ont le plus fait avancer la question de la coagulation du sang, afin de mieux faire ressortir les phases successives de

leurs découvertes. Je m'étendrai plus longuement sur certains points dans la suite de ce travail, lorsque je discuterai leurs théories, et lorsque je montrerai comment il est possible de les concilier.

SANG OXALATÉ OU FLUORÉ NON SPONTANÉMENT COAGULABLE.

Lorsqu'on reçoit du sang dans une solution d'oxalate ou de fluorure alcalins, on obtient un liquide qui ne coagule plus spontanément, quelle que soit la durée de l'observation, quelleque soit la température.

Expérience.

Je reçois dans 25 c. c. d'une solution d'oxalate de potassium contenant 1 0/0 du sel cristallisé, 225 c. c. de sang artériel de chien. Le mélange renferme 0,4 0/0 du sel cristallisé ou environ 0,09 0/0 du sel anhydre.

Conservé 3 jours à 15° le mélange n'a pas coagulé. Au bout de ce temps, la putréfaction s'empare du liquide, les globules se dissolvent dans le plasma ; mais le sang ne coagule pas.

En recevant 190 c. c. de sang dans 10 c. c. de la solution, j'ai obtenu un mélange contenant 0,045 0/0 du sel. Ce mélange a coagulé, mais seulement après 1/2 heure. Ce retard de coagulation produit par l'oxalate a permis aux globules sanguins de se déposer en partie ; de sorte que le caillot présentait à la surface la couenne blanchâtre qu'on n'observe jamais avec du sang de chien dans les conditions normales.

Expérience.

Je reçois dans 100 c. c. d'une solution d'oxalate de potassium à 1 0/0, 1500 c. de sang veineux de bœuf. Ce mélange qui ne renferme que 0,057 0/0 d'oxalate n'a pas coagulé spontanément ; le huitième jour après

la prise, il commençait à se putréfier, mais ne présentait pas trace de fibrine.

Expérience.

Dans la plupart des recherches qui seront relatées dans ce travail, je me suis servi de sang de cheval. Je recevais en général 2700 c. c. de sang dans 300 c. d'une solution d'oxalate de potassium à 1 0/0 de façon à avoir un mélange contenant 0,09 0/0 d'oxalate anhydre.

Dans un cas particulier, j'ai réduit au minimum la quantité d'oxalate; il a suffi de 0,068 0/0 d'oxalate de potassium anhydre pour empêcher la coagulation de se produire.

Ces mélanges oxalatés ont pu être conservés plusieurs semaines sans présenter la moindre trace de la coagulation.

J'ai pu obtenir avec la même facilité des sangs non spontanément coagulables en employant les oxalates de sodium ou d'ammonium à des doses qui ne dépassaient pas 0,1 0/0.

J'ai remplacé enfin les oxalates alcalins par les fluorures alcalins; le sang a été rendu non spontanément coagulable par des doses de fluorures ne dépassant pas 0,2 0/0.

Expérience

Je reçois 160 cc. de sang de chien dans 40 cc. d'une solution de fluorure de sodium à 10/0. Ce mélange qui contient 0,2 0/0 de sel ne coagule pas.

Le même sang a coagulé pour un mélange ne contenant que 0,030/0 de fluorure de sodium.

Au lieu d'employer des solutions de fluorures ou d'oxalates à 1 0/0 on peut se servir de solutions plus concen-

trées ; ce qui permet de diluer d'autant moins le sang ; peu importe la quantité d'eau ajoutée ; le sel alcalin n'agit que par son poids absolu.

On peut enfin employer le sel lui-même pulvérisé.

Expérience

Dans un verre contenant 0 gr. 6 d'oxalate de potassium en poudre j'ai reçu du sang artériel de chien ; j'ai agité vigoureusement pour y dissoudre l'oxalate : j'ai battu le sang comme pour le défibriner. Je n'ai obtenu après un battage de 10 minutes aucune trace de fibrine ; et le liquide abandonné à lui-même n'a point coagulé spontanément.

Cette expérience a été répétée avec les autres oxalates alcalins et avec les fluorures alcalins, et a donné les mêmes résultats.

Ainsi le sang reçu dans des solutions d'oxalates ou de fluorures alcalins est rendu non spontanément coagulable. Quand la quantité du sel employé est trop faible pour empêcher la coagulation, elle la retarde tout au moins.

Il n'est pas indispensable que le sang soit reçu dans la solution d'oxalate ou de fluorure. On peut le recevoir dans un vase quelconque ; l'addition du sel anticoagulant à un moment quelconque empêchera toujours la coagulation de se produire.

Expérience.

Du sang artériel de chien reçu dans un verre se coagule en 6-7 minutes. J'ai prélevé 10 cc. de ce sang 1 minute, 2 minutes... 5 minutes après la saignée et j'y ai ajouté 1 cc. d'oxalate à 1.0/0 Aucun de ces mélanges n'a coagulé spontanément.

On peut même arrêter une coagulation qui est en train de se produire. Pour bien manifester ce fait il faut employer un sang dont la coagulation ne se fait pas trop brusquement. Le sang de cheval convient très bien. On peut aussi employer du sang étendu de plusieurs volumes d'eau.

J'ai encore pu faire cette démonstration dans les deux conditions suivantes :

Expérience.

Ayant eu du sang de chien qui ne coagulait que lentement, les premiers filaments fibrineux apparaissant vers la 11^e minute, la coagulation n'étant terminée qu'à la 13^e minute, j'ai pris du sang non coagulé à la 12^e 13^e et 14^e minutes. En ajoutant de l'oxalate alcalin, j'ai obtenu des mélanges non spontanément coagulables.

Expérience.

Les quantités d'oxalate insuffisantes pour empêcher la coagulation de se produire la retardent notablement. Du sang de chien reçu dans 10 cc. d'oxalate à 10/0 pour 200 cc. de sang a coagulé en 25 minutes ; mais la coagulation a mis au moins 8 à 10 minutes pour se compléter. Alors qu'il y avait déjà un petit caillot, j'ai pu en ajoutant encore 10 cc. de la solution d'oxalate arrêter complètement la coagulation.

II

POURQUOI LE SANG OXALATÉ OU FLUORÉ NE COAGULE-T-IL PAS SPONTANÉMENT ?

Pourquoi le sang oxalaté ou fluoré ne coagule-t-il pas spontanément ?

Deux hypothèses se présentent *a priori* : ou bien ces sels agissent comme le sulfate de sodium, comme le sulfate de magnésium, comme le chlorure de sodium, lesquels, comme on sait, rendent le sang non coagulable.

Ou bien ces sels précipitent dans le sang quelque substance qui est indispensable à la coagulation.

1° Les oxalates et fluorures alcalins n'agissent pas à la façon des sels neutres alcalins.

a. *Les oxalates ou fluorures alcalins agissent à faible dose.*

Le sulfate et le chlorure de sodium, le sulfate de magnésium n'empêchent la coagulation que s'ils sont employés à forte dose. Il faut employer environ 6 0/0 de sulfate de magnésium.

J'ai montré qu'il suffit toujours de moins de 0,1 0/0 d'oxalate de potassium, et souvent même de 0,06 0/0 ;

c'est-à-dire une quantité qui est de 60 à 100 fois plus faible que la quantité nécessaire de sulfate de magnésium.

Il n'y a donc pas lieu d'établir, *a priori* tout au moins, une comparaison entre les modes d'actions des deux substances.

En essayant sur le sang un certain nombre d'autres sels alcalins à faible dose, chlorures, sulfates, azotates, acétates, etc., je n'en ai trouvé aucun qui put empêcher le sang de coaguler.

b. *Le sang oxalaté ou fluoré ne coagule pas par addition d'eau.*

Si l'on reçoit 200 cc. de sang dans 40 cc. d'une solution saturée de sulfate de magnésium, on n'a pas de coagulation. Si on ajoute à ce sang non spontanément coagulable 4 à 5 volumes d'eau, on obtient une gelée fibrineuse.

Il n'en est plus de même pour le sang oxalaté.

A du sang oxalaté contenant 0,1 0/0 de sel j'ai ajouté 1, 2, 3... 10 volumes d'eau sans jamais faire apparaître de coagulation. Par contre si je reçois le sang dans une solution d'oxalate de façon que le mélange ne renferme que 0,05 du sel, j'obtiens une coagulation.

2° *Les oxalates et fluorures alcalins précipitent un corps indispensable à la coagulation.*

Les substances nécessaires à la formation de la fibrine sont pour Al. Schmidt le fibrinogène, la substance fibri-

noplastique, le fibrinferment ; — pour Hammarsten le fibrinogène et le fibrinferment. Les oxalates et fluorures alcalins précipitent-ils quelque'une de ces substances ?

a. *Les oxalates et fluorures alcalins ne précipitent pas la substance fibrinogène.*

On ne voit pas dans le plasma oxalaté de précipité présentant quelque ressemblance avec le précipité épais, floconneux, gélatineux de fibrinogène. — Ce plasma oxalaté filtré sur porcelaine donne à 56-58° le louche caractéristique du fibrinogène, comme Frédéricq l'a établi pour le plasma pur.

Le plasma oxalaté à 0,1 0/0, filtré ou non sur porcelaine donne par addition de 2 volumes d'une solution saturée de Chlorure de Sodium le précipité typique de fibrinogène ayant toutes les propriétés du fibrinogène de Hammarsten.

Le fibrinogène n'est donc pas précipité dans le sang oxalaté ou fluoré.

b. *Les oxalates ou fluorures alcalins ne précipitent pas la substance fibrino-plastique.*

Le plasma oxalaté débarrassé de son fibrinogène par une température de 58°, puis filtré donne un abondant précipité de substance fibrino-plastique typique, par un excès de sulfate de magnésium en cristaux.

c. *Les oxalates ou fluorures alcalins ne précipitent pas le fibrinferment.*

Le fibrinferment n'est pas précipité ou détruit (au moins complètement) dans le sang oxalaté. On peut en effet

faire coaguler un transsudat par addition de quelques gouttes de ce sang.

On peut partir de ce sang oxalaté pour préparer le fibrinferment de Schmidt, et on obtient des solutions actives.

Enfin l'addition au sang oxalaté de fibrinferment actif n'y détermine aucune coagulation.

d. *Les oxalates et fluorures alcalins précipitent les sels de calcium du sang.*

Les oxalates et fluorures alcalins ne précipitent aucune des substances regardées jusqu'ici comme indispensables à la formation de la fibrine. Mais on sait que ces sels forment des composés calciques insolubles. Le sang oxalaté est du sang décalcifié ; le sang fluoré est du sang décalcifié.

On est ainsi nécessairement conduit à rechercher si le sang n'est pas devenu incoagulable parce qu'il a été décalcifié ; et si les sels de calcium ne sont pas des substances fibrino-plastiques.

3° *Le sang oxalaté ou fluoré coagule par addition d'un composé calcique.*

Expérience fondamentale.

Je prends 20 cc. de sang de chien oxalaté à 0,1 0/0 ; j'ajoute 2 c. d'une solution de chlorure de calcium à 1 0/0.

J'obtiens une coagulation parfaite, massive, occupant tout le liquide, ne différant absolument pas du caillot ordinaire, en 6-8 minutes à une température de 20°. Ce caillot se rétracte normalement en expulsant un sérum normal.

Le sang décalcifié par l'oxalate de potassium a pu être rendu de nouveau coagulable par addition de sel de calcium. C'est donc bien la décalcification du sang qui avait empêché sa coagulation spontanée.

L'expérience précédente a été faite avec du sang oxalaté (oxalates de potassium, de sodium, d'ammonium) ou du sang fluoré (fluorures de potassium, de sodium). Le chlorure de calcium a pu être remplacé par le sulfate, l'acétate, le phosphate, l'azotate, etc. de calcium.

On pourrait dire, il est vrai, que si le sang oxalaté ou fluoré ne coagule pas spontanément, c'est que l'excès d'oxalate ou de fluorure alcalin empêche l'action du fibrin-ferment sur le fibrinogène de se produire. En précipitant par le sel de calcium l'excès d'oxalate ou de fluorure, on supprimerait l'action inhibitoire de ces sels. — On sait que certaines fermentations sont absolument supprimées par des quantités d'acide ou d'alcali très faibles ; la fermentation du fibrinogène serait empêchée par un faible excès d'oxalate ou de fluorure. — Cette objection doit nécessairement être examinée avec grand soin, car pour empêcher la coagulation du sang par un oxalate ou par un fluorure, il ne suffit pas d'ajouter une quantité de ces sels théoriquement suffisante pour précipiter tout le calcium du sang ; il faut toujours en employer un excès.

Si la décalcification du sang n'était pas la cause unique

de sa non coagulation spontanée, il serait vraiment étrange que ce soient les deux séries de sels et celles-là seulement, capables de donner des composés calciques insolubles qui puissent rendre le sang non coagulable.

Etant donné, d'autre part un sang oxalaté non spontanément coagulable, on peut le faire coaguler sans diminuer en rien l'excès d'oxalate alcalin qu'il renferme. On sait que l'oxalate et le fluorure de calcium sont très légèrement solubles dans les sels neutres alcalins et particulièrement dans le chlorure de sodium. En ajoutant à du sang oxalaté du chlorure de sodium, on pourra en dissolvant un peu d'oxalate calcique déterminer la coagulation.

Expérience.

10 cc. de plasma de cheval oxalaté à 0,1 0/0 peuvent recevoir 3 cc. 5 de chlorure de calcium à 0,1 0/0 sans coaguler ; mais 4 cc. de cette solution déterminent une coagulation ;

Si l'on ajoute à la fois 3 cc. 5 de chlorure de calcium et 2 cc. d'une solution saturée de chlorure de sodium on obtient une coagulation.

On peut encore lever l'objection précédente de la façon suivante :

L'oxalate de potassium forme avec les sels de baryum et de magnésium des oxalates de baryum et de magnésium. On peut ajouter au sang oxalaté un grand excès de sels de baryum et de magnésium, c'est-à-dire supprimer l'excès d'oxalate alcalin sans produire de coagulation. Il est vrai que ces oxalates de baryum et de magnésium sont solubles dans le plasma sanguin ; et qu'on a remplacé

l'oxalate alcalin soluble par un oxalate alcalino-terreux également soluble. L'objection subsisterait donc. Mais dans ces nouvelles liqueurs il suffit d'ajouter une trace d'un sel calcique tout à fait insuffisante pour produire une précipitation quelconque, pour voir la liqueur coaguler.

Il est ainsi absolument certain que ce n'est pas à la présence d'un excès d'oxalate ou de fluorure alcalins que le sang doit sa non-coagulation spontanée ; — c'est la décalcification seule qui intervient.

Et pourtant il faut toujours employer un excès d'oxalate ou de fluorure. Si l'on n'en ajoutait que juste ce qu'il faut pour précipiter les sels de calcium du sang il suffirait en général de 0,04 0/0. J'ai montré qu'il en avait fallu 0,075 0/0 pour le sang du cheval, et 0,057 0/0 pour le sang de bœuf dans deux expériences qui représentent des nombres moyens.

C'est que le sang renferme des sels alcalins, et que l'oxalate de calcium est toujours légèrement soluble dans ces sels, à moins qu'on n'ajoute un excès d'oxalate alcalin.

S'il faut toujours employer un excès de fluorure plus grand que l'excès d'oxalate ; c'est que le fluorure de calcium est un peu plus facilement soluble que l'oxalate de calcium dans les sels alcalins à moins d'employer un plus fort excès de fluorure alcalin.

En résumé :

1° Le sang ne peut coaguler qu'à la condition de renfermer des sels solubles de calcium.

2° *L'addition d'une quantité convenable d'oxalates ou de fluorures alcalins, en précipitant complètement le calcium, empêche la coagulation.*

3° *L'addition au sang oxalaté ou fluoré d'un petit excès de sel de calcium lui rend sa coagulabilité.*

III

LA FIBRINE EST UN COMPOSÉ CALCIQUE

Les expériences précédentes montrent que la présence des sels de calcium solubles dans le sang est nécessaire à la coagulation ; — elles ne montrent pas comment interviennent ces sels de calcium. Interviennent-ils à la façon des ferments sans prendre part à la constitution des produits.

Fournissent-ils les matériaux nécessaires à la constitution de la molécule de fibrine ?

1^o Les sels de calcium n'agissent pas à la façon des ferments.

La quantité de fibrine formée dépend de la quantité de sel de calcium employée. Dans le sang normal il y a toujours un excès de sels de calcium. Mais on peut, grâce à l'oxalate, obtenir des sangs pauvres en sels solubles de calcium et faire diminuer la quantité de fibrine produite.

2^o Les sels de calcium prennent part à la constitution de la molécule de fibrine.

Les analyses des chimistes ont montré que la fibrine préparée très soigneusement, et parfaitement lavée ren-

ferme toujours des cendres dont la proportion est sensiblement constante ; ces cendres sont surtout formées de composés calciques.

L'expérience suivante montre qu'il existe une relation entre la quantité de fibrine produite, et la quantité de sels solubles de calcium.

A 10 cc. de plasma oxalaté à 0,10/0 j'ajoute 2 cc. d'une solution de chlorure de magnésium pour enlever l'excès d'oxalate de potassium — puis j'ajoute dans une série de ces liquides 0^{cc} — 0,1 — 0,2 — 0,3 — 0,4 — 0,5 — 1^{cc}, — 1,5 et 2^{cc}. d'une solution de chlorure de calcium à 0,10/0. Il se forme un coagulum dans tous les liquides excepté dans celui qui n'a pas reçu de sel de Calcium. La coagulation est totale dans les deux derniers ayant reçu 1 cc. 5 et 2 cc. de chlorure de calcium. Partout ailleurs elle est incomplète, quelle qu'ait été la durée de l'expérience (3 ou 4 heures). Le liquide séparé du coagulum fibrineux peut encore donner de la fibrine si on ajoute du sel de calcium.

Mais le point capital, c'est que la quantité de fibrine produite paraît très sensiblement proportionnelle à la quantité de sel de calcium ; je dis très sensiblement proportionnelle, car il est tout à fait impossible de faire des pesées sur des quantités de fibrine qui correspondent à des fractions de milligramme. Mais en agglomérant ces coagulums par agitation du liquide dans lequel ils nagent, les volumes sont sensiblement comme les nombres 1, 2, 3, 4, 5 et 10.

La fibrine est un composé calcique ; le sel de calcium est une substance fibrinoplastique.

IV

LE FBRINFERMENT ET LES SELS DE CALCIUM.

1° Le fibrinferment ne peut agir sur le fibrinogène qu'en présence d'un sel calcique.

Nous avons démontré, M. Pagès et moi, la nécessité d'un sel de calcium pour la formation du caséum; mais nous avons également montré (*Arch. de physiologie*, 1890) que la caséine du lait pouvait être modifiée par le labferment en l'absence des sels calciques et qu'il suffisait d'ajouter à cette caséine modifiée un sel de calcium pour obtenir une précipitation de caséum. En est-il de même pour le sang? Le fibrinogène du sang décalcifié est-il modifié par le fibrinferment?

Si, en l'absence des sels de calcium, le fibrinogène du sang décalcifié était transformé en un produit capable de se combiner à ces sels pour donner un composé insoluble, on obtiendrait une coagulation immédiate en ajoutant un sel de calcium au sang oxalaté. Or, il n'en est rien: il s'écoule toujours un temps appréciable entre le moment où l'on a ajouté le sel de calcium, et le moment où apparaît le coagulum, celui-ci se forme exactement comme pour le sang sortant des vaisseaux.

Mais peut-être le fibrinogène du sang est-il seulement incomplètement transformé dans le sang oxalaté? — On peut démontrer que le fibrinogène n'a pas été modifié.

On peut préparer en partant du plasma oxalaté, par les procédés ordinaires un fibrogène identique dans toutes ses propriétés au fibrogène qu'on obtient en partant du plasma pur ou du plasma magnésien.

Par conséquent le fibrinferment n'agit pas sur le fibrinogène en l'absence des sels de calcium.

2° Le fibrinferment est nécessaire à la coagulation.

J'ai démontré la nécessité du sel de calcium pour la formation de la fibrine. On peut se demander si le sel de calcium ne suffit pas et s'il est nécessaire d'employer encore une autre matière, un ferment.

Il faut remarquer d'abord qu'on ne peut jamais faire coaguler un transsudat non spontanément coagulable par addition d'un sel de calcium.

Mais je suis parvenu à faire cette démonstration d'une façon beaucoup plus frappante.

J'ai pu débarrasser le plasma sanguin du fibrinferment qu'il contient, sans lui enlever complètement les générateurs de la fibrine.

Du sang de cheval est reçu dans une solution d'oxalate de sodium à 2 0/0; le mélange renfermait 0, 25 0/0 du sel. En ajoutant ensuite à ce mélange une quantité de chlorure de calcium capable de précipiter tout l'oxalate employé, je n'ai pas observé de coagulation à 40° au bout de 24 heures.

J'ai pu encore procéder de la façon suivante :

A du sang oxalaté contenant 0,1 0/0 d'oxalate de potassium, j'ajoute soit un oxalate, soit un fluorure alcalin de façon à porter la proportion de ces sels à 0,5 0/0 par exemple. Après avoir ajouté un excès de sel de calcium il ne se forme pas de coagulation.

Dans une expérience, j'ai déterminé la quantité minima de fluorure de sodium qu'il convient d'ajouter pour avoir un liquide qui ne coagule plus lorsqu'on ajoute un excès de sel de calcium. En partant du plasma de cheval oxalaté à 0,1 0/0 il a fallu ajouter du fluorure de sodium en quantité suffisante pour que la teneur du mélange en fluorure fût de 0,2 0/0.

L'addition d'un excès de chlorure de calcium détermine dans ces liqueurs un abondant précipité gélatineux entraînant beaucoup de substances organiques. On sépare très facilement ce précipité par le filtre.

On vérifie directement que le liquide filtré renferme du fibrinogène, de la substance fibrinoplastique et des sels de calcium. Or ce liquide ne coagule pas spontanément. Cette incoagulabilité ne tiendrait-elle pas à l'absence du ferment qui aurait été mécaniquement entraîné par le précipité d'oxalate ou de fluorure de calcium.

Il suffit d'ajouter à ce liquide incoagulable soit du sang, soit du plasma sanguin, soit du sérum sanguin, soit quelques gouttes d'une solution de fibrinferment de Schmidt ou de Hammarsten pour provoquer la formation d'un coagulum.

Par contre on peut ajouter à ce liquide soit un excès d'un sel de calcium quelconque, soit du fibrinogène, soit

un transsudat non spontanément coagulable, on n'obtient pas de coagulum.

Cette expérience montre la nécessité d'un ferment, comme les expériences citées précédemment montraient la nécessité d'un sel de calcium.

De ces faits résultent les conséquences suivantes :

Le fibrin ferment étant entraîné mécaniquement par le précipité d'oxalate de calcium, il est avantageux de recevoir directement le sang dans la solution d'oxalate au sortir des vaisseaux. Dans ces conditions en effet la quantité de fibrin ferment libre est minima ; et après la précipitation calcique il s'en forme une grande quantité laquelle n'est pas amoindrie par la première précipitation.

Il faut en second lieu employer un excès d'oxalate aussi faible que possible afin que la 2^e précipitation d'oxalate de calcium, produite par addition du chlorure de calcium entraîne le moins de fibrin ferment possible.

On peut d'ailleurs empêcher totalement cette précipitation. Il suffit pour cela d'ajouter au sang oxalaté un excès de sel de magnésium, puis une petite quantité d'un sel de calcium ; on n'a pas de précipitation calcique en opérant ainsi : la liqueur reste donc aussi riche que possible en fibrin ferment.

Tous les faits ci-dessus rapportés, relatifs au sang, ou au plasma sanguin permettent d'énoncer les propositions suivantes :

Le sang oxalaté ou fluoré est incoagulable parce qu'il est décalcifié. On peut rendre à ce sang sa coagulabilité par addition d'un sel de calcium.

Le sang peut encore être rendu incoagulable, lorsqu'on y détermine la formation d'un abondant précipité d'oxalate ou de fluorure calciques, le fibrin ferment est mécaniquement entraîné.

Les sels de calcium et le fibrin ferment sont nécessaires à la coagulation du sang.

On est ainsi amené à énoncer cette nouvelle théorie de la coagulation du sang :

Sous l'influence du fibrin ferment et en présence des sels de calcium, le fibrinogène du sang subit une transformation chimique qui donne lieu à la production d'un composé calcique, la fibrine.

V

COAGULATION DES TRANSSUDATS.

Les auteurs qui se sont occupés de la question de la coagulation du sang ont étudié presque exclusivement la coagulation des transsudats, et celle des solutions de fibrinogène. — On a étudié les transsudats surtout parce qu'ils ne contiennent pas de fibrinferment, et qu'il est possible de les faire coaguler dans telle ou telle condition ; ou parce qu'on en peut facilement retirer du fibronogène débarrassé de fibrinferment. J'ai indiqué à la fin du chapitre précédent comment on peut en partant du plasma sanguin préparer un liquide débarrassé de fibrinferment et très analogue aux transsudats au point de vue de la coagulation.

J'ai vérifié pour les transsudats naturels, liquide d'hydrocèle, liquide séreux péritonéal du cheval tout ce que j'ai démontré pour le sang.

L'addition d'un sel de calcium quelconque ne peut déterminer de coagulation.

L'addition du sérum sanguin, de ferment de Al Schmidt détermine une coagulation.

Si on ajoute de l'oxalate de potassium (ou en général un oxalate ou un fluorure alcalin) de façon à avoir une li-

queur renfermant de 0, 15 0/0 à 0, 2 0/0 du sel, on ne produit pas de coagulation par addition de sérum ou de fibrinferment de Schmidt, mais il suffit de précipiter l'excès d'oxalate par un sel de calcium en excès pour produire la coagulation.

Les sels de calcium et de strontium donnent des fibrines calcique et strontique dans les transsudats comme dans le sang; — les sels de baryum et de magnésium ne donnent rien (*voir pour le sang le rôle des sels alcalino terreux au paragraphe VII*).

VI

COAGULATION DU FIBRINOGENÈ.

J'ai préparé des solutions de fibrinogène par le procédé indiqué par Hammarsten, procédé permettant d'obtenir du fibrinogène débarrassé de paraglobuline.

En ajoutant à ce fibrinogène du fibrinferment de Schmidt j'ai toujours déterminé la formation d'un coagulum sans addition de sel de calcium.

Mais j'ai toujours constaté aussi que le fibrinogène préparé suivant le procédé de Hammarsten renferme des sels de calcium dont on peut démontrer la présence par précipitation par un oxalate alcalin. Après cinq précipitations et redissolutions successives la présence des sels calciques était encore très évidente.

On pourrait espérer enlever complètement les sels calciques en ajoutant aux solutions de fibrinogène un grand excès d'oxalate, et filtrant sur porcelaine (la filtration sur papier ne permet pas de séparer à froid le fin précipité d'oxalate de calcium); mais dans ces conditions presque tout le fibrinogène est retenu par le filtre et la solution qui filtre est tellement pauvre en fibrinogène que le coagulum obtenu après addition de sel calcique est extrêmement petit.

Quoi qu'il en soit, il est possible de répéter sur les solutions de fibrinogène toutes les expériences faites sur le plasma sanguin et sur les transsudats. L'addition d'un petit excès d'oxalate ou de fluorure alcalins rend la solution de fibrinogène incoagulable par le fibrinferment. Cette solution oxalatée ou fluorée de fibrinogène redevient coagulable si on ajoute un sel de calcium ou de strontium.

Je me propose d'étudier avec tout le soin qu'il convient d'y apporter cette coagulation du fibrinogène dans l'examen critique des théories de la coagulation.

Quelle est la transformation chimique subie par le fibrogène sous l'influence du fibrinferment? — Dans mes solutions de fibrinogène coagulées j'ai retrouvé la globuline signalée par Hammarsten, coagulable à 64° (*Ueber den Faserstoff und seine Entstehung aus dem Fibrinogen. Pflüger's Archiv XXX*), signalée également par Howell (*The origin of the fibrin in the coagulation of blood. Studies from the biolog. Laborat. Hopkins University Baltimore. vol III*).

Il n'entre pas dans le plan de ce travail de vérifier des faits établis par deux expérimentateurs. Il faut admettre l'existence de cette globuline et la considérer comme essentiellement différente de la fibrine dissoute.

VII

LES SELS ALCALINO TERREUX ET LA COAGULATION DU SANG.

Je n'ai étudié jusqu'ici que le rôle des sels de calcium dans la coagulation du sang. Or, nous avons démontré M. Pagès et moi, que les sels de baryum, de strontium et de magnésium étaient équivalents aux sels de calcium pour la formation du caséum. En est-il de même pour la fibrine? Y a-t-il quatre fibrines, comme il y a quatre caséums?

A du sang oxalaté à 0,1 0/0 j'ajoute un excès d'un chlorure alcalino terreux, calcium, baryum, strontium et magnésium. Il se produit une coagulation rapide et totale avec les sels de calcium et de strontium; il ne se produit absolument rien avec les sels de magnésium et de baryum.

Cette expérience répétée avec le sang de divers animaux additionné de quantités variables d'oxalates ou de fluorures alcalins, et d'un excès variable de sels alcalino terreux a toujours donné le même résultat. On peut montrer d'une autre façon l'impuissance des sels de magnésium à former de la fibrine. On constate que si l'on ajoute à du plasma oxalaté un sel de magnésium même en excès, il ne se forme pas de précipité. Par conséquent

les sels magnésiens restent en solution dans le sang oxalaté; et pourtant ce sang ne coagule pas.

L'oxalate d'ammonium ne précipite pas les sels de magnésium, et cependant le sang additionné d'oxalate d'ammonium ne coagule pas.

Les sels de strontium donnent au contraire un coagulum aussi abondant que les sels de calcium. Ce coagulum se présente avec les mêmes caractères que la fibrine ordinaire et doit être considéré comme une fibrine dans laquelle le calcium est remplacé par du strontium.

Pourquoi les sels de magnésium et de baryum ne produisent-ils pas de coagulum? Deux hypothèses sont possibles: ou la fibrine supposée produite par ces sels resterait en solution dans le plasma; — ou les fibrines magnésienne et barytique n'existeraient pas.

La première hypothèse n'est pas invraisemblable *a priori*; elle l'est d'autant moins que les oxalates de baryum et de magnésium restent en solution dans le plasma; les fibrines se comporteraient comme les oxalates correspondants.

L'expérience suivante montre qu'il faut se rattacher à la seconde hypothèse.

Je prépare les liqueurs suivantes :

a 10 cc. plasma oxalaté + 1 cc. BaCl^2 à 1 0/0.

b 10 cc. « « + 1 cc. MgCl^2 à 1 0/0.

a' 10 cc. plasma oxalaté.

b' 10 cc. « «

Je maintiens ces mélanges à 40° pendant un temps quelconque, ayant varié de 1/2 heure à 24 heures. Puis j'ajoute à *a* et à *b* 1 cc. CaCl^2 à 1 0/0.

Quant à *a'* et *b'* j'ajoute successivement, mais sans laisser s'écouler de temps entre les 2 additions successives : à *a'* 1 cc. BaCl^2 à 1 0/0 puis 1 cc. CaCl^2 à 1 0/0; à *b'* 1 cc. MgCl^2 à 1 0/0 puis 1 cc. CaCl^2 à 1 0/0.

J'ai fait une autre série semblable à celle-ci, en remplaçant CaCl^2 par SrCl^2 .

La coagulation s'est montrée toujours en même temps dans les mélanges correspondants a et a' — b et b' , aussi bien avec les sels de calcium qu'avec les sels de strontium.

Si l'on admet l'existence d'une fibrine barytique soluble dans le sérum, on comprend que l'addition d'un sel de calcium y détermine par substitution du calcium au baryum la production de fibrine calcique. Mais on sait que ces substitutions chimiques se font en général très vite; et à coup sûr on ne constaterait certainement pas une durée égale pour la formation du coagulum dans les 8 cas ci-dessus indiqués 2 à 2, et cela quelle qu'ait été la durée primitive de l'action du sel de baryum ou de magnésium seul, quelle qu'ait été la température du mélange, quelle qu'ait été la dilution, etc.

On peut encore démontrer la non existence de fibrines barytique et magnésienne en préparant dans ces mélanges de sang oxalaté et de sels de baryum ou de magnésium du fibrinogène typique, ayant toutes les propriétés du fibrinogène retiré du plasma magnésien, ou du plasma pur.

Cette dernière remarque permet encore de constater que les sels de baryum et de magnésium sont incapables de permettre une transformation chimique quelconque du fibrinogène par le fibrinferment.

Le fibrinogène n'est transformé par le fibrinferment qu'en présence des sels de calcium ou de strontium, parce que probablement le dédoublement de sa molécule

ne saurait se faire qu'à condition qu'il y ait dans la liqueur un atome métallique capable de donner une fibrine. Les exemples abondent, en chimie minérale ou organique, de dédoublements ne s'accomplissant qu'à condition que l'un au moins des deux termes du dédoublement puisse se saturer pour compléter sa molécule.

On doit conclure de là que la molécule de fibrinogène est dédoublée en deux résidus dont l'un au moins ne saurait exister seul, mais peut exister combiné au calcium lequel entrerait dans la constitution de la molécule pour la saturer.

Lorsqu'au plasma oxalaté puis magnésié on ajoute des sels de calcium ou de strontium en proportions modérées, on ne détermine pas de précipité d'oxalates de calcium ou de strontium ; on est ainsi dans les meilleures conditions pour la coagulation, puisqu'on n'entraîne pas de fibrin ferment mécaniquement avec l'oxalate de calcium ou de strontium.

VIII

CONDITIONS FAVORISANT OU RETARDANT LA COAGULATION.

Dans l'étude des causes qui favorisent ou retardent la coagulation du sang au sortir des vaisseaux. il convient de bien distinguer deux phénomènes : *la mise en liberté ou la formation du fibrin ferment ; et l'action chimique produite par ce fibrin ferment.*

En étudiant le plasma débarrassé des éléments cellulaires par le repos, on peut déterminer les causes qui agissent sur la transformation chimique seule, le plasma renfermant du fibrin ferment, mais n'en formant pas lui-même.

1^o Coagulation du plasma.

Jusqu'ici on n'a pu étudier les propriétés du plasma qu'en opérant à basse température ; ou en le salant très fortement, c'est-à-dire en le modifiant totalement dans sa constitution et dans ses propriétés.

Le plasma oxalaté au contraire peut être manié avec la plus grande facilité ; il ne diffère pas notablement du plasma pur. Il permet donc d'étudier toutes les causes

qui agissent sur la rapidité de la coagulation du plasma normal.

Parmi ces causes je me bornerai à en étudier un petit nombre que je choisirai de façon à montrer que telle cause peut favoriser la coagulation du sang et retarder celle du plasma ou inversement.

Je ne me propose pas de faire connaître tous les petits faits relatifs à la coagulation du sang, lesquels ne pourraient avoir aucune importance au point de vue de la connaissance des lois générales de cette coagulation. Voilà pourquoi j'ai à dessein fortement limité cette étude d'une façon générale et plus particulièrement l'étude des conditions de la coagulation.

a. Action de la température.

Le plasma oxalaté additionné d'une quantité convenable de sel de calcium coagule lentement aux températures basses voisines de 0° ; la coagulation devient plus rapide lorsqu'on approche de 40° ou 50°.

Si on maintient le plasma oxalaté pendant 1/4 d'heure à 55° on peut le faire coaguler très rapidement par addition de sel de calcium ; mais s'il a été maintenu 1/4 d'heure à 58° il ne peut plus coaguler par le sel de calcium. Frédéricq a démontré que le fibrinogène était coagulé par une température de 56°-58° ; c'est la coagulation du fibrinogène dans le plasma oxalaté porté à 58° qui empêche la coagulation de ce plasma. Ce plasma oxa-

laté porté à 58° renferme encore du fibrin ferment actif capable de faire coaguler un transsudat.

b. Action de la dilution.

Si on ajoute à du plasma oxalaté des quantités d'eau croissantes, on constate, que la coagulation y est déterminée, toutes autres choses égales d'ailleurs, d'autant plus lentement que la liqueur est plus étendue.

c. Action du gaz carbonique.

On peut comparer la coagulabilité de deux parties d'un même plasma oxalaté, dont l'une a été agitée à l'air, l'autre dans une atmosphère de gaz carbonique. La coagulation se montre presque simultanément dans les deux plasmas ; mais cependant il y a toujours une petite différence ; c'est le plasma chargé de gaz carbonique qui coagule le plus vite, quelle que soit la température, la richesse en sels, etc.

d. Action des sels neutres.

Le chlorure de sodium employé à doses moyennes favorise la coagulation du plasma.

A 20 cc, de plasma oxalaté j'ajoute des quantités croissantes d'une solution de chlorure de sodium à 4 0/0, à

savoir 2 cc., 4cc..., 14 cc. et je ramène au même volume par addition d'eau. Ces mélanges renferment de 0,004 0/0 à 0,016 0/0 de chlorure de sodium. La coagulation s'est montrée tout d'abord dans la plasma le plus salé, et en dernier lieu dans le plasma le moins salé.

On peut dire, il est vrai, que le chlorure de sodium agit en dissolvant de l'oxalate de calcium, et qu'en réalité le plasma le plus salé renferme plus de sels calciques en solution — mais on peut rendre cette différence dans la teneur en sels calciques négligeable, en ajoutant un excès de chlorure de calcium ; et dans ces conditions on a le même résultat.

Mêmes conclusions si l'on emploie le sulfate de soude, le chlorure de potassium en petite quantité.

Mais lorsque la quantité des sels neutres atteint une certaine valeur, la transformation chimique ne se fait plus ; c'est là la raison pour laquelle on peut conserver incoagulées des liqueurs sanguines fortement salées par le sulfate de soude ou le chlorure de sodium.

Les sels alcalino-terreux ont une action adjuvante énergique quand ils sont employés à doses moyennes.

Si à du plasma oxalaté, on ajoute des quantités croissantes de chlorure de calcium la coagulation se montre d'autant plus vite que la quantité de sel est plus grande pourvu que la dose employée ne dépasse pas une certaine limite. A partir d'une certaine limite au contraire la rapidité de la coagulation est d'autant moindre que la quantité de sel employée est plus grande. Il y a pour les sels de calcium comme pour les sels de sodium une quantité optima.

Les sels de magnésium et de baryum qui ne peuvent donner lieu à la formation de fibrine favorisent à faibles doses la coagulation. Il y a pour ces sels aussi une quantité optima ; et l'on sait que des quantités assez grandes de sulfate de magnésium peuvent empêcher complètement la coagulation.

e. Action des peptones, des albumoses.

En ajoutant au plasma oxalaté des quantités quelconques de peptone pure je n'ai jamais pu empêcher ni même retarder la coagulation. Avec les peptones impures, j'ai toujours noté une accélération, probablement due aux sels contenus dans la peptone.

L'albumose du lactosérum ne retarde pas non plus la coagulation du plasma.

La saccharose dont J. Müller s'est servi pour préparer le plasma en partant du sang de grenouille ne modifie nullement la rapidité de la coagulation.

2° Coagulation du sang.

Les conditions qui agissent sur la rapidité de la coagulation du sang à sa sortie des vaisseaux agissent soit en modifiant la teneur du liquide en fibrin ferment, soit en activant ou retardant la transformation chimique.

a. Action de la dilution.

En ajoutant une petite quantité d'eau au sang lui-même, ou au sang récemment oxalaté on rend sa coagulation plus rapide.

A 20 cc. de sang oxalaté à 0,1 0/0 j'ajoute respectivement.

a. 2 c. de chlorure de calcium à 1 0/0.

b. 10 c. eau, puis 2 c. chlorure de calcium à 1 0/0.

c. 20 c. eau, puis 2 c. chlorure de calcium à 1 0/0.

d. 30 c. eau, puis 2 c. chlorure de calcium à 1 0/0.

La coagulation se montre d'abord dans *b*, puis simultanément dans *a* et *c*; et enfin dans *d*.

Hasebrück (*Ein Betrag zur Kenntniss der Blutgerinnung. Zeitsch. f. Biol. XVIII*) a vu que l'eau favorisait la coagulation pourvu qu'elle ne dépassât pas les 4 0/0 du sang; — au-delà elle retarde cette coagulation, et peut même l'empêcher tout à fait.

Si le sang étendu d'eau coagule plus vite, cela ne peut tenir qu'à une production plus rapide du ferment : de façon que le retard de transformation chimique dû à la dilution est compensé et au-delà par l'accélération de cette transformation due au surplus de fibrin ferment.

b. Action du gaz carbonique.

On sait que le sang veineux coagule moins vite que le sang artériel; — que du sang veineux agité à l'air coa-

gule plus vite que du sang veineux conservé noir ; — que le sang artériel coagule moins vite quand on y fait passer un courant de gaz carbonique que quand on ne le modifie pas.

Al. Schmidt a montré que l'addition au chyle d'eau saturée de gaz carbonique retarde la coagulation, que l'addition d'eau saturée d'oxygène n'a pas d'action (*Ueber den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Chemisches Centralblatt*, 1861).

J'ai montré que le gaz carbonique ne retardait pas la transformation chimique du fibrinogène. Ce gaz agit sur le sang en modifiant la production du ferment, (peut-être aussi en réduisant l'oxyhémoglobine).

c. Action des sels neutres.

Les sels neutres employés à forte dose empêchent la coagulation du sang ; en petites proportions, ils l'accélèrent. Mais il est possible de trouver des proportions de ces divers sels capables d'activer la coagulation du plasma et de retarder la coagulation du sang en retardant la mise en liberté du fibrin ferment.

Je ne cite aucun nombre, car ces nombres varient selon la nature du sel employé, la richesse du sang en sels, etc.

De cette courte étude de certaines conditions de la coagulation du sang, on peut tirer cette conclusion que les conditions les plus favorables à la coagulation du sang ne sont pas toujours les plus favorables à la transformation chimique du plasma séparé des globules.

Une faible dilution accélère la coagulation du sang, et retarde la coagulation du plasma.

Une proportion convenable de chlorure de sodium retarde la coagulation du sang et favorise la coagulation du plasma.

3^e Coagulabilité du sang circulant.

On peut dans une certaine mesure modifier la coagulabilité du sang dans les vaisseaux. On peut augmenter par exemple la proportion des éléments générateurs du fibrin ferment. On peut d'autre part augmenter la teneur en sels du sang et modifier par là la rapidité de la mise en liberté du ferment, ou de son action chimique.

Une forte hémorrhagie en déterminant dans le sang une forte aspiration de lymphé, en augmentant la proportion des globules blancs, rend toujours le sang plus rapidement coagulable. Toutes les fois que par un processus quelconque la teneur du sang en globules blancs augmente, sa coagulation est accélérée.

L'injection intraveineuse d'oxalate de sodium retarde considérablement la coagulation du sang ; — l'injection intraveineuse des sels alcalino-terreux l'accélère notablement.

L'absorption par voie intestinale ou gastrique de certains sels rend le sang plus rapidement coagulable. — En faisant boire à un chien une solution de phosphate de calcium dissous par le gaz carbonique j'ai pu observer

du sang coagulable en trois minutes, tandis qu'auparavant il ne coagulait qu'en 12 minutes.

Sang peptoné. — Je n'ai pas l'intention d'étudier le rôle des peptones dans la coagulation du sang. Il y a encore trop d'obscurité dans cette question, et à elle seule elle mériterait d'être traitée à part. Toutefois les nombreux travaux exécutés sur le sang peptoné font qu'il est impossible de le passer tout à fait sous silence.

Ce n'est certainement pas la peptone qui agit pour rendre le sang incoagulable, puisqu'on peut recevoir le sang dans une solution de peptone sans retarder notablement la rapidité de la coagulation. Il faut admettre que la peptone subit dans l'économie une modification capable de rendre le sang incoagulable.

Schmidt-Mülheim a supposé que la peptone injectée dans les veines empêche la formation du fibrinferment ; Fano admet qu'elle agit sur les globules blancs et par là sur le fibrinferment. Campbell montre que les solutions de fibrinogène pur peptonées coagulent moins vite que les solutions non peptonées après addition de fibrinferment (*On the action of peptone in preventing blood coagulation. Studies from the biol. Lab. Baltimore vol IV*) ; la peptone agissant in vitro empêcherait l'action du ferment présent et formé ; dans l'organisme elle empêcherait la formation du ferment, Aussi faut-il plus de peptone dans le premier cas que dans le deuxième pour s'opposer à la coagulation. — Je n'ai pas constaté ce retard de coagulation en opérant sur les transsudats ou sur le plasma peptonés en dehors de l'organisme.

Quoi qu'il en soit, j'ai pu déterminer assez rapidement la formation d'un coagulum dans le sang peptoné par addition d'une assez forte proportion d'un sel calcique.

Un chien de 25 kg. reçoit par la veine saphène externe une injection de 70 cc. de chlorure de sodium à 0,4 0/0 tenant en dissolution 7 grammes de peptone pure.

Le sang artériel pris 40 minutes après la fin de l'injection reste incoagulé pendant 3 jours à la température du laboratoire, pendant 7 jours à une température inférieure à 5°.

En ajoutant à 10 cc. de ce sang peptoné 4 cc. d'une solution de chlorure de calcium à 1 0/0 et maintenant le mélange à 40° j'ai obtenu un coagulum parfait en 6 heures ; tandis que le sang peptoné lui-même à 40° a pu être maintenu 24 heures sans présenter de trace de coagulation.

En ajoutant à 10 cc. de sang peptoné 10 cc. d'une solution de chlorure de calcium à 1 0/0 j'ai obtenu à 4° une coagulation en 1/2 heure.

Je ne cite cette expérience qu'à titre de renseignement. Je ne prétends pas que l'injection de peptones donne lieu à la formation d'un composé calcique insoluble comme l'oxalate de potassium. Il y a lieu de faire nombre d'expériences sur les causes de l'incoagulabilité du sang peptoné, et j'en propose d'aborder plus tard cette étude.

4° Rétraction du caillot.

D'une façon générale, plus un sang a coagulé vite, plus la rétraction du coagulum est rapide, et plus elle est grande. Cependant il est des cas où la coagulation est rapide et la rétraction faible.

La rétraction du caillot tient à la teneur en sels du sang.

Toutes les fois qu'on ajoute un sel au sang qui va coaguler, la rétraction du caillot est plus grande et plus rapide. C'est pourquoi le sang qui coagule vite parce qu'il contient beaucoup de sels (sang des jeunes animaux par exemple) se rétracte énergiquement. Du sang pris après absorption de phosphate tricalcique dissous dans le gaz carbonique qui s'était coagulé en 3 minutes, expulsait déjà son sérum au bout de $1/4$ d'heure. Après 4 à 5 heures le diamètre du caillot était réduit aux $2/5$ de sa valeur primitive.

On sait que la fibrine peut être gonflée par les acides. J'ai préparé cette fibrine gonflée ; je l'ai longuement lavée à l'eau distillée, laissée en contact avec cette eau plusieurs fois renouvelée jusqu'à ce que l'eau de lavage ne présentât plus la réaction acide. Cette fibrine gonflée absolument transparente, reprenait son aspect blanc terne, sa consistance dure quand on la plongeait dans une solution saline, ou dans du sérum sanguin. En faisant varier la teneur en sel de la solution saline on pouvait faire des séries et constater que pour des solutions faiblement salines la rétraction et l'opacité de la fibrine étaient d'autant plus accentuées que la solution était plus concentrée.

On peut conclure de là que toutes choses égales d'ailleurs (quantité de fibrine, température, etc.) la rétraction du caillot est d'autant plus rapide, et d'autant plus grande que le sang est plus riche en sels,

IX

QUELQUES REMARQUES SUR LE FIBRINFERMENT.

Al. Schmidt a établi que le fibrinferment provient des éléments cellulaires, qu'il n'est pas préformé dans le sang; que c'est surtout, sinon exclusivement aux globules blancs qu'il faut le rattacher. (*Über die Beziehung der Faserstoffgerinnung zu den farblosen Elementen des Blutes. Plüger's, Arch.* XI).

Frédéricq a pu préparer une fois du plasma sanguin (jugulaire du cheval) ne contenant pas trace de fibrinferment (*Recherches sur la constitution du plasma sanguin* 1878). Il a montré aussi que le sang reçu immédiatement à sa sortie des vaisseaux dans du sulfate de magnésium renferme moins de ferment que celui qui est laissé quelque temps dans un vase avant d'être mis dans la solution magnésienne.

J. Berry Haycraft (*An account of some experiments which show that fibrinferment is absent from circulating blood. J. of Anat. and Physiol.* 1888), montre que les parois vasculaires ne peuvent pas enlever de substances solubles capables d'empêcher la coagulation du sang et ne peuvent détruire le fibrinferment. Il en conclut que le fibrinferment ne préexiste pas dans le sang.

Enfin *Latschenberger* (*Ueber die Wirkungsweise der Gerinnungsfermente. Centralbl. f. Physiol.* 1890), a pu préparer un plasma incoagulable spontanément. Pour cela le sang est débarrassé aussi rapidement que possible de ses globules par la centrifuge, puis maintenu au repos pendant plusieurs semaines à 0°. Dans ces conditions, le plasma ne coagule plus spontanément. Il est clair que les globules blancs qui étaient restés en suspension dans le plasma centrifugé, se sont déposés pendant les longues semaines de repos sans abandonner le ferment.

Latschenberger rappelle ce fait démontré par les élèves de Al. Schmidt que si le fibrin ferment provient surtout des globules blancs, il peut résulter de n'importe quel protoplasma animal ou végétal ; et qu'en particulier les colonies microbiennes peuvent elles aussi produire du fibrin ferment ; de sorte que le développement de micro-organismes dans un transsudat non spontanément coagulable peut être l'origine d'une formation de fibrine.

La mise en liberté du fibrin ferment est l'un des facteurs importants de la coagulation du sang. On pourrait, en schématisant, considérer deux phases dans le phénomène de coagulation : *une mise en liberté de fibrin ferment ; une action de ce fibrin ferment.*

C'est en retardant la production du ferment que les sels neutres (en proportions convenables) peuvent retarder la coagulation ; — c'est en activant cette production qu'un peu d'eau accélère la coagulation du sang ; — c'est en empêchant cette production que la paroi vasculaire maintient le sang liquide.

Ce rôle tout particulier de l'eau dans la production du ferment permet de conclure que cette production correspond à une destruction des globules blancs.

Du sang de cheval oxalaté est maintenu au repos pendant 24 heures ; au bout de ce temps on prend des globules. A un même volume de globules, 1 c. par exemple, on ajoute des quantités variables d'eau 0 c., 1 c., 2 c., 10 c. 15 c. et 20 c. On a préparé du plasma débarrassé de fibrin ferment. On prend 20 c. d'une solution de chlorure de sodium à 8 0/0 (pour ne pas avoir de nouvelle décomposition de globules par des liqueurs trop peu salines) et on ajoute les mélanges précédents ; en mettant autant d'eau qu'il est nécessaire pour avoir le même volume. La coagulation sera d'autant plus rapide qu'il y a plus de fibrin ferment en liberté. Or c'est toujours le sang qui a été le plus étendu qui détermine le plus rapidement la coagulation.

L'eau détruit les éléments cellulaires ; — elle détermine ainsi la production ou la mise en liberté d'une quantité de ferment qui est d'autant plus grande que la destruction est plus complète.

On peut donner une autre démonstration de ce fait important.

On prend deux lots de 10 cc. de sang oxalaté. Au premier on ajoute 85 cc. d'eau de façon à obtenir une laque puis 5 cc. d'une solution de chlorure de sodium à 10 0/0. Au second on ajoute 5 cc. d'une solution de Chlorure de Sodium à 10 0/0. puis 85 cc. d'eau de façon à ne pas laquer ce sang.

Le premier coagule après addition de chlorure de calcium incomparablement plus vite que le second. Les durées sont évidemment dans un rapport variable suivant le moment où l'on fait l'expérience après la sortie du sang des vaisseaux. Dans un cas j'ai trouvé 20 minutes pour l'un et 45 minutes pour l'autre.

On peut démontrer en outre que le fibrin ferment ne résulte en aucune façon de la vie extravasculaire des glo-

bules blanches ; qu'il en existe dans ces globules une quantité déterminée qui n'augmente pas après la sortie des vaisseaux ; — ou plus vraisemblablement qu'il existe dans les globules blanches une quantité déterminée d'une substance capable d'engendrer du fibrin ferment sous l'action des agents destructeurs des globules. Cette substance serait une sorte de proferment analogue à la propepsine, au prolabferment, etc.

On reçoit, du sang artériel de chien dans de l'oxalate de potassium de façon à avoir un mélange renfermant 0,1 0/0 de sel ; — on prend 10 cc. de ce mélange à intervalles de temps variables après la sortie des vaisseaux ; — et l'on y ajoute 90 cc. d'eau pour détruire les globules.

Cette opération est faite 1 minute 3, 10, 15, 35, 40, 45 minutes, 1 heure 1/2, 2, 3, 4, 5 et 6 heures après la prise du sang.

S'il s'était formé pendant la vie extravasculaire des globules soit un ferment, soit un proferment, il est clair que les dernières de ces préparations renfermeraient plus de ferment, et comme la teneur en sels est partout la même, devraient coaguler tout d'abord.

Or si on ajoute le sel de calcium, la coagulation se fait partout exactement dans le même espace de temps.

Le fibrin ferment provient donc surtout de la destruction des globules blancs ; — il ne se forme dans ces globules blancs après la sortie des vaisseaux rien qui puisse augmenter la quantité du fibrin ferment existant réellement ou virtuellement dans le sang circulant.

X

EXAMEN DES THÉORIES CHIMIQUES DE LA COAGULATION DU SANG.

1^e Théorie de Denis (de Commercy).

Denis admettait l'existence dans le sang d'une substance albuminoïde qu'il en précipitait par le chlorure de sodium, la plasmine. Cette substance redissoute dans l'eau s'y coagulait en donnant naissance à la fibrine, dont une portion se précipite, et l'autre reste dissoute, la fibrine concrète et la fibrine dissoute.

Une première objection faite à la théorie de Denis, c'est que la plasmine ne préexiste pas dans le sang ; qu'elle est formée dans le cours des manipulations employées pour sa préparation. — Frédéricq a montré que la plasmine préexiste dans le sang circulant. La solution de plasmine de Denis donne un coagulum à 56°-58° absolument comme le plasma sanguin pur.

Mais la plasmine de Denis n'est pas un produit pur ; elle renferme deux substances albuminoïdes différentes ; elle renferme en outre du fibrin ferment.

Outre la substance albuminoïde qui coagule à 56-58° elle en renferme une autre qui coagule à 75°, qui est précipitable par le gaz carbonique, qui présente toutes les

propriétés de la forme dissoute. La fibrine dissoute existe dans la plasmine avant la coagulation.

La théorie de Denis ne peut donc pas être conservée ; mais elle mérite au moins, une mention car elle représente la première tentative faite dans la voie si féconde des études chimiques de la coagulation.

Denis le premier a établi que cette coagulation était le signe d'une transformation chimique d'une substance albuminoïde existant dans le plasma sanguin.

2^o Théorie de Al. Schmidt (de Dorpat).

La théorie d'Al. Schmidt peut se résumer ainsi :

Les substances fibrinogène et fibrinoplastique sont les matériaux aux dépens desquels se forme sous l'influence du fibrin-ferment le coagulum de fibrine.

Cette théorie a été attaquée par Brücke d'abord, par Hammarsten plus tard. Ces deux expérimentateurs n'admettent pas que la substance fibrinoplastique joue un rôle essentiel dans la coagulation de la fibrine.

Brücke (*Ueber das Verhalten einiger Eiweisskörper gegen Borsäure*) prétend que la propriété fibrinoplastique n'appartient pas en propre à la substance fibrinoplastique de Schmidt, mais à quelque impureté entraînée dans la précipitation. Il appuie cette manière de voir sur ce fait que la paraglobuline isolée, purifiée, a un pouvoir fibrinoplastique infiniment plus faible que le sang défibriné. Cela ne tient vraisemblablement pas à une perte de cette propriété pendant la préparation mais plutôt à l'enlèvement d'une impureté fibrinoplastique.

Brücke fait encore remarquer que Schmidt lui-même

a trouvé que le précipité de substance fibrinoplastique est d'autant moins actif que le sérum d'où il est précipité est plus étendu. Brücke conclut que la substance fibrinoplastique de Schmidt n'a pas de propriété fibrinoplastique par elle-même, mais seulement grâce à certaines impuretés qui sont entraînées avec elle. Il pense qu'il serait possible, par précipitations fractionnées, d'obtenir une paraglobuline absolument inactive.

Hammarsten, de son côté, montre (*Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung, 1875*) que le chlorure de calcium ou dans certaines conditions la caséine ont autant que la paraglobuline la propriété fibrinoplastique. Il admet que cette paraglobuline agit en neutralisant les alcalis capables d'empêcher la précipitation de la fibrine. L'action de la caséine et celle de chlorure de calcium seraient de même nature.

Dans ses recherches sur la paraglobuline (*Ueber das Paraglobulin. Pflüger's Archiv XVIII*), Hammarsten montre que la paraglobuline précipitée par le chlorure de sodium en solution concentrée, redissoute dans la solution étendue de chlorure de sodium, puis reprécipitée, etc., plusieurs fois, perd absolument toute propriété fibrinoplastique. Il insiste encore sur ce point que la paraglobuline préparée en partant du liquide d'hydrocèle, tout en présentant les propriétés chimiques et physiques ordinaires n'a aucune propriété fibrinoplastique.

Hammarsten revient à l'idée de Brücke que l'action fibrinoplastique de la paraglobuline appartient aux impuretés. Ces impuretés seraient le fibrinferment de Schmidt. Hammarsten en est d'autant plus convaincu

qu'il a pu préparer un ferment qui, tout en étant débarrassé de paraglobuline détermine dans les solutions de fibrinogène débarrassées de paraglobuline un abondant coagulum.

On trouve enfin dans les travaux de Schmidt lui-même un certain nombre de faits qui vont à l'encontre de la propriété fibrinoplastique de sa substance fibrinoplastique. Il a constaté que si on enlève par dialyse aux solutions de fibrinogène et de substance fibrinoplastique leurs sels solubles, on n'obtient pas de fibrine en les mélangeant ; mais la fibrine ne tarde pas à apparaître si on ajoute un peu du liquide diffusé concentré par évaporation (*Ueber die Beziehung der Faserstoffgerinnung zu den körperlichen Elementen des Blutes*).

Schmidt a constaté de plus (*Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnungen*) que toute la substance fibrinoplastique ajoutée au fibrinogène n'était pas employée à la formation de la fibrine, et qu'une très grande partie restait en solution. Il a montré aussi que la quantité de fibrine n'augmente pas proportionnellement à la quantité de substance fibrinoplastique employée, et que dans une liqueur fibrinogénique contenant encore une grande quantité de substance fibrinoplastique libre, on déterminait une nouvelle formation de fibrine en ajoutant de nouveau de la substance fibrinoplastique.

Tous ces faits démontrent d'une façon sûre que la substance fibrinoplastique ne joue aucun rôle essentiel dans la formation de la fibrine. Son rôle fibrinoplastique est dû aux impuretés qui la souillent, comme le voulait Brücke.

Quelles sont ces impuretés? Hammarsten croyait que c'est du fibrinferment. Mais, dans les fermentations, quelles qu'elles soient, si la rapidité de la transformation chimique dépend de la quantité de ferment employée, la quantité de substance produite ne dépend nullement de cette quantité de ferment.

C'est en entraînant des composés calciques que la substance fibrinoplastique joue un rôle fibrinoplastique.

On a constaté depuis longtemps que la substance fibrinoplastique de Schmidt n'était pas pure et qu'elle contenait toujours des cendres.

La substance fibrinoplastique perd son pouvoir par la dialyse, c'est dire qu'elle le doit à ses sels solubles.

J'ai préparé en partant du sérum sanguin la substance fibrinoplastique de Schmidt, et je l'ai fait agir sur le sang oxalaté de la manière suivante :

Je déterminais la quantité minima de sel de calcium qu'il fallait ajouter au sang oxalaté pour déterminer la formation d'un coagulum. Par exemple, il fallait 4 cc. 5 d'une solution de chlorure de calcium à 0,1 0/0 pour 10 cc. de plasma oxalaté. En ajoutant au plasma oxalaté un peu d'une solution légèrement salée de la paraglobuline, il fallait toujours employer moins de chlorure de calcium pour déterminer la coagulation. On peut objecter que la solution de paraglobuline renferme du chlorure de sodium, lequel dissout un peu d'oxalate de calcium et, par là, diminue la quantité de chlorure de calcium à ajouter. Mais l'addition d'une même quantité d'une dissolution de chlorure de sodium au même titre n'a jamais

permis d'abaisser autant la quantité de chlorure de calcium. Il est vrai qu'on peut dire que la paraglobuline dissoud, elle aussi, un peu de l'oxalate de calcium.

Je me suis assuré, d'autre part, que la solution de paraglobuline employée donnait un léger précipité par l'oxalate de potassium, c'est-à-dire renfermant des composés calciques.

J'ai vérifié pour le fibrinogène de Hammarsten cet entraînement des composés calciques par les précipités albuminoïdes déterminés dans les liqueurs sanguines. Toutes les fois que les substances fibrinogène et fibrinoplastique sont préparées en partant du sang, elles renferment des composés calciques ; toutes les fois qu'elles sont préparées en partant des transsudats, elles ne renferment pas de composés calciques.

C'est pour cela que le fibrinogène de Schmidt ne coagule pas par addition du fibrinferment seul, et qu'il faut lui ajouter de la substance fibrinoplastique préparée en partant du sérum, c'est-à-dire renfermant les sels de calcium.

Tous les précipités floconneux déterminés dans les liqueurs sanguines entraînent des sels de calcium ; tous ont la propriété fibrinoplastique. Hammarsten l'a bien démontré pour la caséine. Il prépare la caséine par précipitation par l'acide acétique, redissolution dans la soude, reprécipitation par acide acétique, épuisement par alcool et éther. Cette caséine n'a aucune propriété fibrinoplastique. C'est de la caséine débarrassée de sels de calcium, comme Hammarsten la préparait dans les expé-

riences qu'il a faites sur la caséine et le labferment (où il avait besoin de caséine débarrassée de sels calciques). Mais si, après avoir étendu du sérum de cheval de 9 volumes d'eau, précipité la paraglobuline par l'acide acétique, il ajoute la solution sodique de caséine, et s'il en précipite cette caséine par l'acide acétique, le précipité gélatineux obtenu, dissous dans le chlorure de sodium à 1 0/0, accélère la coagulation du fibrinogène et augmente la quantité de fibrine produite, c'est-à-dire se comporte comme la paraglobuline (*Untersuchungen über die Fasersstoffgerinnung*).

Hammarsten, en remplaçant la substance fibrinoplastique par le chlorure de calcium au point de vue des actions fibrinoplastiques, a d'ailleurs démontré, mais sans s'en apercevoir, le rôle essentiel des composés calciques.

La formation de la fibrine nécessite bien trois substances, comme le prétend Al. Schmidt, *une substance fibrinogène, une substance fibrinoplastique et un fibrinferment*; mais la substance fibrinoplastique n'est pas la paraglobuline, c'est un composé calcique.

3^e. Théorie de Olof Hammarsten.

La théorie de Hammarsten se résume ainsi : *Sous l'influence du fibrinferment le fibrinogène se dédouble en deux substances, la fibrine qui se dépose et une globuline qui reste en solution.*

Hammarsten dit qu'il a pu préparer un fibrinogène et un fibrinferment tout-à-fait débarrassés de paraglobuline

qui ont donné de la fibrine sans l'intervention de quelque autre substance. J'ai montré comment l'oxalate ou le fluorure alcalin permettaient de démontrer pour les produits de Hammarsten la nécessité d'un sel de calcium.

J'ai vérifié directement que le fibrinogène préparé selon la méthode de Hammarsten renfermait des sels de calcium dont il était difficile de la débarrasser.

Mais, c'est encore le fibrinferment de Hammarsten qui contient des sels de calcium. C'est grâce à ces impuretés que ce ferment a pu coaguler le fibrinogène de Schmidt. Ce fibrinferment est préparé en partant du sérum sanguin ; il est entraîné par la formation dans ce sérum d'un épais précipité de magnésie. Or il semble que tous les précipités floconneux qui se forment dans les liqueurs sanguines entraînent les sels de Calcium. Si la dialyse à laquelle Hammarsten a soumis sa solution de ferment n'a pas supprimé ses propriétés, c'est vraisemblablement que cette dialyse n'était pas suffisamment prolongée.

En ajoutant du fibrinferment de Hammarsten, au fibrinogène de Hammarsten oxalaté ou fluoré je n'ai jamais pu obtenir de fibrine ; — mais en ajoutant à ce mélange un peu d'un sel de calcium, la fibrine se montrait toujours.

D'autre part Hammarsten a constaté que la quantité de fibrine produite dans une solution de fibrinogène va en augmentant avec la proportion de fibrinferment employée (*Ueber den Faserstoff und seine Entstehung aus dem Fibrinogen*) ce qui est contraire à la notion du ferment pur.

La théorie de Hammarsten est donc incomplète en ce

qu'elle néglige les sels de calcium; mais l'auteur a raison quand il n'attribue aucun rôle essentiel à la paraglobuline.

4°. Théorie de Freund.

Cette théorie n'est examinée ici que parce que Freund fait jouer un rôle capital au phosphate de calcium dans la coagulation. Elle est pour ainsi dire la contre-partie des théories de Schmidt et de Hammarsten.

Freund (*Ueber die Ursache des Blutgerinnung — Medic Jahresber. Wien 1888*) considérant que la fibrine renferme toujours des cendres qui sont généralement formées de chaux, de magnésie à l'état de phosphates, a été conduit à penser que les phosphates alcalino-terreux jouent un rôle dans la coagulation.

Il admet que c'est le passage à l'état insoluble du phosphate de calcium qui est la cause, et la seule cause de la coagulation, qu'il est inutile de faire intervenir un ferment quelconque. — Dans le sang les sels calciques seraient contenus dans le plasma — les phosphates alcalins dans les globules; ces derniers hors des vaisseaux laisseraient transsuder leurs phosphates solubles, d'où résulterait la formation de phosphate calcique en quantité trop grande pour rester dissous. Le précipité de phosphate calcique entraînerait la fibrine.

J'ai établi qu'il était possible, en faisant passer dans de l'eau tenant en suspension du phosphate tricalcique

un courant de gaz carbonique de déterminer la formation d'un phospho-carbonate de calcium assez soluble, dissociable à une température peu élevée. On peut par exemple obtenir la dissociation de ce composé à 20° par un courant d'air prolongé passant dans sa solution.

La quantité de gaz carbonique des tissus et liquides de l'organisme est telle que sa tension empêche la dissociation de ce composé à la température du corps. Il ne serait donc pas impossible *a priori* que le liquide sanguin abandonné à l'air ne perdît son gaz carbonique, et par là ne laissât déposer du phosphate calcique moins soluble. La lenteur du dégagement de gaz carbonique correspondrait bien à la lenteur de la coagulation spontanée. — D'autre part le retard de coagulation ou la non-coagulation de ces liquides à très basse température correspondrait à une non dissociation du phospho-carbonate.

Mais si à des transsudats non spontanément coagulables (sérosité péritonéale du cheval) on ajoute du phospho-carbonate de calcium, on ne peut jamais y faire apparaître une coagulation, en déterminant le dépôt de phosphate de Calcium, soit par le vide, soit par un courant de gaz inerte.

Je n'ai jamais pu non plus obtenir de formation fibrineuse en produisant par un procédé quelconque un dépôt de phosphate de calcium dans le plasma sanguin débarrassé de fibrin ferment.

Quand à la conception de Freund sur le dépôt de phosphate de calcium dans le sang, elle n'est pas admissible. On ne saurait admettre en effet que dans le sang puis-

sent exister en présence deux corps capables de se combiner qui resteraient séparés. Si le plasma renfermait des sels calcaïques à un état autre que le phosphate, si les globules renfermaient des phosphates alcalins, il y aurait nécessairement combinaison chimique, et formation de phosphate de calcium dans le sang circulant. A moins que le phosphate ou le calcium ne soient engagés dans une combinaison quelconque plus stable que le phosphate de calcium ; mais alors cette combinaison ne se détruirait pas dans le sang hors des vaisseaux.

On comprend bien que toute l'hémoglobine reste dans le globule, car elle se comporte comme une teinture, mais il est impossible d'admettre que les phénomènes chimiques qui s'accomplissent dans les tissus vivants, soient d'une nature spéciale.

Il serait d'ailleurs toujours possible en saturant le sang de gaz carbonique d'empêcher le dépôt de phosphate de calcium — Dans ces conditions la coagulation devrait être empêchée. Il n'en est rien : Le gaz carbonique retarde seulement la coagulation de sang parce qu'il s'oppose à la mise en liberté rapide du ferment ; mais il ne retarde nullement la coagulation du plasma.

D'autre part *Strauch* (*Controlversuche zur Blutgerinnungstheorie von Freund 1889 Dorpat*) a montré que les liquides séreux tout à fait débarrassés de ferment ne coagulent pas par le chlorure de calcium et le phosphate de sodium ; — que, si Freund avait obtenu dans ces conditions un coagulum, c'est que les liquides sur lesquels il

opérait étaient spontanément coagulables ; que la coagulation était tout simplement accélérée par l'addition des sels de calcium,

XI

CASÉIFICATION.

Dans une note publiée dans les *Archives de physiologie* (1^{er} juillet 1890), M. Pagès et moi avons insisté sur la différence qu'il convient d'établir entre la précipitation de la caséine, la coagulation de la caséine, et la caséification de la caséine.

Du lait traité par l'acide acétique donne un précipité de caséine ; — du lait bouilli avec du sulfate de magnésium donne de la caséine coagulée ; — du lait traité par le labferment donne du caséum.

La caséification est un phénomène complexe, essentiellement caractérisé par une transformation moléculaire d'une substance albuminoïde, la caséine, et formation d'un composé alcalino-terreux insoluble, le caséum,

On peut appliquer ces considérations au fibrinogène. Le fibrinogène est précipité à froid par le chlorure de sodium ; — il est coagulé par une température de 58° ; — il est caséifié par le fibrinferment en présence des sels de calcium.

Il y a caséification du fibrinogène, car il y a transformation chimique de ce fibrinogène, et formation d'un composé calcique insoluble, la fibrine.

Il ne faudrait pas dire que le sang coagule quand il est extrait des vaisseaux ; il faudrait dire qu'il se caséifie. Le fibrinogène est l'homologue de la caséine, — le fibrinferment du labferment, — la fibrine, du caséum ; — la globuline de Hammarsten coagulable à 64° est l'homologue de la substance albuminoïde du lactosérum.

Le caséum est un composé calcique comme la fibrine ; — le caséum ne se forme que si le lait renferme des sels de calcium solubles, de même que la fibrine ne se forme que si le sang renferme des sels de calcium solubles. Le caséum correspond à l'un des termes du dédoublement du fibrinogène.

Le caséum et la fibrine se rétractent en expulsant un sérum clair ; cette rétraction est favorisée par la richesse du liquide en sels solubles.

Les sels alcalino-terreux, et en particulier les sels de calcium qui sont nécessaires à la caséification rendent ce phénomène d'autant plus rapide qu'ils sont plus abondants, sans dépasser une certaine limite.

Le gaz carbonique qui favorise au plus haut point la caséification du lait favorise légèrement le phénomène chimique de la caséification du sang.

Cependant il y a des différences à signaler :

Le labferment peut transformer la caséine, la dédoubler, en l'absence des sels de calcium ; le fibrinferment n'agit sur le fibrinogène qu'en présence des sels de calcium (ou de strontium). De sorte qu'il n'existe pas de substance homologue du caséogène qu'on puisse préparer.

En second lieu il y a 4 caséums correspondant aux 4

métaux alcalino-terrenx ; il n'y a que 2 fibrines ; les composés barytique et magnésien n'existent pas.

Malgré ces différences il y a trop d'analogies entre la caséification du lait et la coagulation du sang, pour ne pas rapprocher ces deux phénomènes l'un de l'autre. Il faudrait même pour bien marquer cette ressemblance les désigner par un même mot : le sang se caséifie comme le lait se caséifie. La fibrine est un caséum. Il y a des casein-caséums ; et il y a des fibrincaséums.

XII

COAGULATION DU SANG DANS LA SÉRIE ZOOLOGIQUE.

Les expériences ci-dessus rapportées ont été presque exclusivement faites avec du sang de mammifères, principalement avec du sang de cheval, de chien, de bœuf. J'ai vérifié la plupart des faits que j'ai signalés avec du sang de chevreau, de lapin, de cobaye, de chat. Je n'ai trouvé aucune différence importante : il n'y a qu'une variable, c'est la quantité minima des oxalates ou fluorures à employer pour rendre le sang incoagulable : et ce fait est facile à comprendre ; cela tient à la richesse du sang en sels de calcium ou d'une façon générale en sels métalliques.

Il n'en est donc pas du sang oxalaté comme du sang peptoné. L'injection de peptones dans les veines ne réussit à rendre sûrement le sang incoagulable que chez le chien ; chez le lapin l'action des peptones est tout à fait incertaine. Au contraire, l'oxalate alcalin ou le fluorure alcalin rend incoagulable le sang de tous les groupes de vertébrés.

J'ai vérifié le fait pour le sang de poule pris comme type de sang d'oiseau — pour le sang de grenouille parmi les batraciens ; pour le sang de carpe parmi les poissons. Je n'ai pas cru devoir multiplier outre mesure les vérifica-

tions sur d'autres espèces animales. Les expériences faites dans tous les cas ont toujours donné le même résultat : la décalcification a toujours rendu le sang non spontanément coagulable ; l'addition d'un sel de calcium au sang décalcifié y a toujours fait apparaître un caillot.

On sait que le sang des crustacés décapodes, du homard par exemple présente au point de vue de la coagulation des analogies frappantes avec le sang ou la lymphe des vertébrés.

Le sang de homard extrait de l'organisme ne tarde pas à former un léger coagulum fibrineux, comme la lymphe des vertébrés. L'addition de sels neutres, chlorure de sodium, sulfate de sodium, sulfate de magnésium s'oppose à l'apparition de ce coagulum. On peut précipiter dans le plasma magnésien de homard par les procédés ordinaires (saturation de sel marin) une substance fibrinogène présentant les caractères du fibrinogène des vertébrés. Cette substance fibrinogène ainsi préparée correspond à la plasmine de Denis, et comme cette dernière elle se dissout dans l'eau pour bientôt donner spontanément un coagulum. Purifiée par précipitations et redissolutions successives cette substance fibrinogène ne coagule plus spontanément, mais coagule par addition de sérum sanguin ou de fibrinferment.

J'ai répété sur le sang de homard les expériences de décalcification par l'oxalate de potassium. J'ai vu que le sang de homard oxalaté ne coagule pas spontanément, mais donne un coagulum fibrineux quand on ajoute un petit excès de sel calcique.

Cette expérience établit encore un nouveau caractère commun au sang des vertébrés et au sang des crustacés décapodes.

On peut conclure de tous ces faits que toutes les fois qu'un liquide de l'organisme coagule par formation de fibrine, c'est qu'il renferme des sels calciques ; — le même liquide décalcifié par un procédé quelconque ne coagule plus spontanément ; mais il a conservé la faculté de coaguler pourvu qu'on ajoute un composé calcique.

XIII

APPLICATIONS DIVERSES.

Dans toutes les recherches où l'on doit conserver du sang non coagulé sans le défibriner, on peut, avec avantage, substituer aux procédés ordinaires le procédé à l'oxalate ou au fluorure alcalins.

Pression intravasculaire. — Pour prendre la pression sanguine, il faut disposer entre le mercure du manomètre et le sang des vaisseaux une colonne d'un liquide anticoagulateur. On emploie généralement des mélanges de sulfate de sodium, de sulfate de magnésium, de carbonates alcalins, très riches en sels. Mais lorsque la pression présente de grandes oscillations, il y a quelquefois pénétration dans les vaisseaux d'une partie du liquide antihémostatique: et dans bien des cas des liquides aussi fortement salés ne sont pas sans avoir une action énergique sur la tunique interne du système vasculaire, et aussi sur la pression elle-même. Il convient d'employer plutôt la solution d'oxalate de potassium à 1 0/0 ou 0,5 0/0. Ces solutions ont toujours donné d'aussi bons résultats que les liquides antihémostatiques ordinaires.

Plasma sanguin. — On n'a pu jusqu'ici préparer le plasma pur que par des artifices délicats (refroidissement

intense, jugulaire de cheval) et encore les plasmas ainsi obtenus sont-ils extrêmement instables en ce sens qu'ils coagulent dès qu'ils ne sont plus à une très basse température, ou qu'ils ne sont plus dans le vaisseau. Quant aux plasmas salés, ils ne représentent plus, en réalité, que très grossièrement le plasma normal.

Le plasma oxalaté, au contraire, peut différer très peu du plasma normal : il n'en diffère que par les sels de calcium en moins et un petit excès d'oxalate en plus. Il conviendra donc parfaitement à l'étude des propriétés du plasma.

Séparation des globules. — Pour séparer les globules du plasma, on emploie généralement les plasmas salés ; mais la densité des plasmas salés étant considérablement accrue, le dépôt des globules ne s'effectue plus qu'avec une très grande lenteur. On peut, il est vrai, employer le sang défibriné. Mais la séparation des globules se fait aussi facilement sur le sang complet que sur le sang défibriné. La densité du plasma n'est pas accrue et le dépôt des globules se fait très vite.

Préparation du fibrinogène. — Le fibrinogène peut être préparé par les procédés ordinaires en partant du plasma décalcifié.

Préparation d'un plasma débarrassé de fibrin ferment. — J'ai indiqué cette préparation dans le cours de ce travail. Le liquide ainsi obtenu présente, au point de vue de la coagulation, les mêmes propriétés que les transsudats séreux ; il peut être d'une très grande utilité pour l'étude

d'un grand nombre de questions, en particulier des propriétés et du mode d'action du fibrinferment.

Ce liquide permet de préparer le fibrinogène ou la paraglobuline débarrassés de fibrinferment sans avoir recours à des précipitations répétées. En préparant avec ce plasma la plasmine de Denis, on obtient une solution de cette substance qui ne coagule pas spontanément; comme celle obtenue en partant du plasma sulfaté.

Il serait possible d'indiquer encore un grand nombre d'applications des faits nouveaux qui ont été relatés, par exemple comment on peut étudier la formation de la fibrine en l'absence de tout élément figuré.

Je me borne aux quelques indications ci-dessus données, mon but n'étant pas de tirer actuellement toutes les conséquences de cette nouvelle théorie de la coagulation du sang, mais seulement de bien établir les faits fondamentaux qui s'y rattachent.

XIV.

CONCLUSIONS

1° Du sang additionné d'un oxalate ou d'un fluorure alcalin (moins de 0, 1 0/0 d'oxalate, moins de 0, 2 0/0 de fluorure) est rendu incoagulable spontanément.

2° Ce n'est pas en agissant à la façon des sels neutres, ce n'est pas en précipitant ou en détruisant le fibrinogène ou le fibrinferment ; — c'est en précipitant les sels de calcium que ces sels rendent le sang non spontanément coagulable.

3° Les sels de calcium prennent part à la constitution de la molécule de fibrine ; la fibrine est un composé calcique ; les sels de calcium sont des agents fibrinoplastiques.

4° Le fibrinferment ne peut agir sur le fibrinogène qu'en présence des sels de calcium ; — le fibrinferment est indispensable à la transformation du fibrinogène.

5° *Sous l'influence du fibrinferment et en présence des sels de calcium, le fibrinogène du sang subit une transformation chimique qui donne lieu à la production d'un composé calcique la fibrine.*

6° En répétant sur les transsudats non spontanément

coagulables, et sur les solutions de fibrinogène, les expériences faites sur le sang, on obtient les mêmes résultats.

7° Les sels de strontium ont les mêmes propriétés fibrinoplastiques que les sels de calcium ; — il existe une fibrine strontique. Mais il n'y a ni fibrine barytique ni fibrine magnésienne ; les sels de baryum et de magnésium n'ont aucune propriété fibrinoplastique.

8° Dans la coagulation du sang, il y a lieu de considérer deux phénomènes : une production de fibrin ferment, et un phénomène chimique dû à l'action de ce fibrin ferment certaines conditions qui favorisent la production du fibrin ferment peuvent retarder le phénomène chimique de la coagulation, et inversement.

9° Le fibrin ferment ne préexiste pas dans le sang circulant ; il ne se forme pas par suite de l'activité vitale des éléments cellulaires en dehors des vaisseaux ; il résulte de la destruction des éléments cellulaires.

10° La théorie de la coagulation de Al. Schmidt* doit être modifiée : outre le fibrinogène et le fibrin ferment la production de fibrine nécessite une substance fibrinoplastique ; mais cette substance fibrinoplastique n'est pas une globuline, c'est un sel de calcium.

La théorie d'Hammarsten doit être complétée : outre le fibrinogène et le fibrin ferment il faut un sel de calcium.

11° La coagulation du sang est un phénomène de même nature que la caséification du lait.

La caséification doit être considérée comme un phénomène complexe consistant en une transformation chimi-

que d'une substance albuminoïde sous l'influence d'un ferment, et production d'un composé alcalino terreux.

La caséine est homologue du fibrinogène ; le labferment du fibrinferment ; le caséum de la fibrine ; la substance albuminoïde du petit lait, de la globuline d'Hammarsten coagulable à 64°.

SECONDE THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

BOTANIQUE

Assimilation chlorophyllienne.

GÉOLOGIE

Phénomènes orogéniques ; formes diverses des dislocations terrestres, et recherche des lois qui ont présidé à leur formation.

VU ET APPROUVÉ :

Paris le 2 août 1890.

Le Doyen de la faculté des sciences,

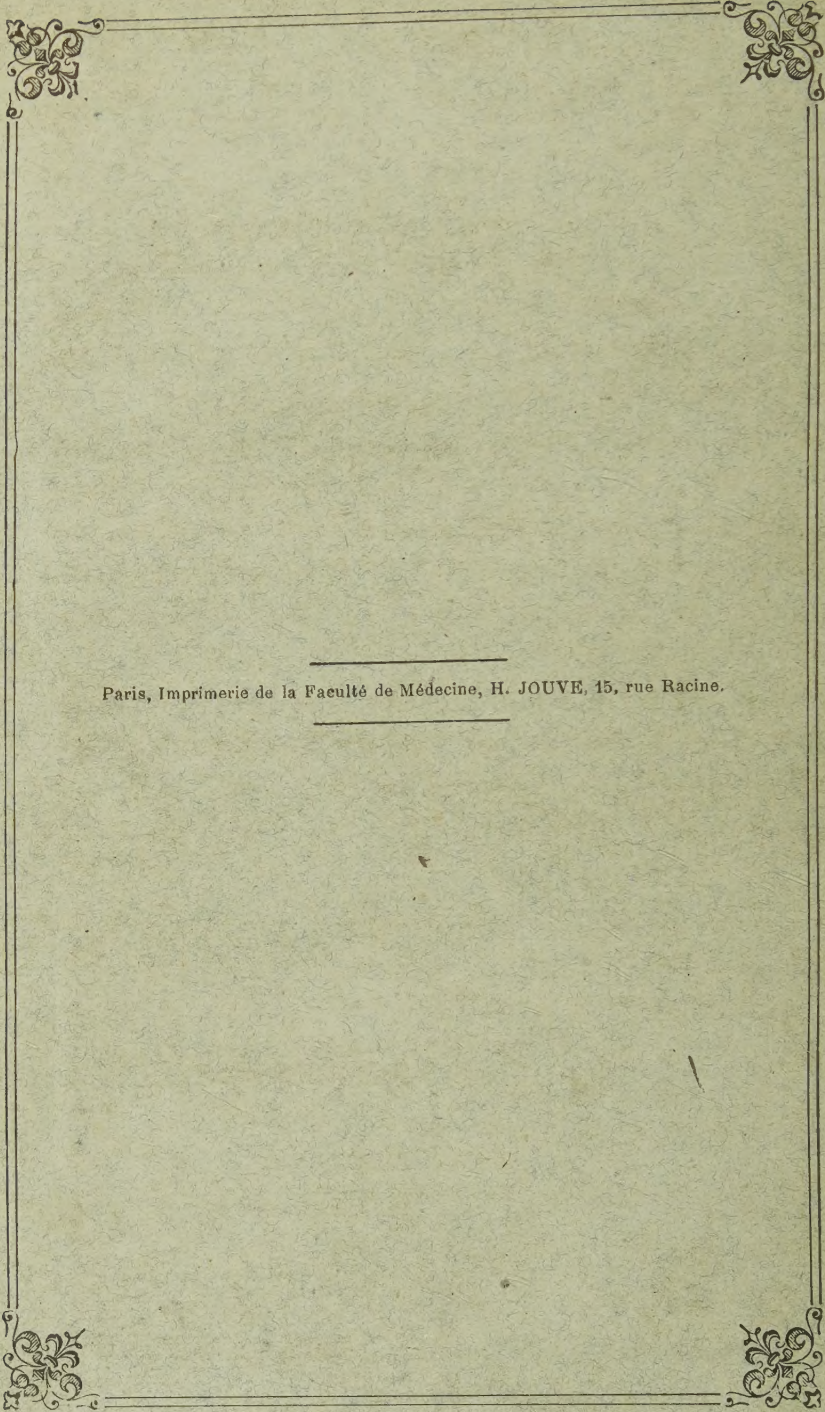
G. DARBOUX,

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Paris le 2 août 1890.

Le Vice-Recteur de l'académie de Paris,

GRÉARD.



Paris, Imprimerie de la Faculté de Médecine, H. JOUVE, 15, rue Racine.